

# Berichterstattung zum Highlight Symposium

Anlässlich der Annual Scientific Sessions  
der American Heart Association 2016,  
New Orleans

**Wissenschaftliche und redaktionelle Leitung:**

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christoph Bode  
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Gerd Heusch

**Berichterstatter:**

Prof. Dr. med. Christian Hamm  
Prof. Dr. med. Georg Nickenig  
Prof. Dr. med. Ruth H. Strasser  
Prof. Dr. med. Johann Bauersachs  
Prof. Dr. med. Heribert Schunkert  
Prof. Dr. med. Norbert Frey  
Prof. Dr. med. Christoph Bode



## Christian Hamm / Giessen- Bad Nauheim: Koronare Herzerkrankung, Koronarinterventionen

Die folgenden Studien sind im o.g. Themenbereich nennenswert:

### 1. ART-Studie

Es handelt sich um eine chirurgische Studie, bei der 3102 Patienten mit Mehrgefäßerkrankung randomisiert wurden zur Versorgung mit einer singulären Arteria mammaria interna im Vergleich zur bilateralen Arteria mammaria-Versorgung.

Vorgelegt wurde der 5-Jahres-Follow-up. Dabei zeigte sich kein Unterschied beim primären Endpunkt „all-cause mortality“ (8,4% vs. 8,7%) und auch nicht beim kombinierten Endpunkt (Tod, Myokard, Schlaganfall; 12,7% vs. 12,2%). Dagegen waren bei der bilateralen Mammaria-Versorgung Sternumkomplikationen mit 3,5% im Vergleich zu 1,9% erhöht, und auch die Sternumrekonstruktionsraten waren mit 0,6% vs. 1,9% höher. Besonders gehäuft fanden sich diese Komplikationen bei diabetischen Patienten und bei Patienten mit hohem BMI.

Kommentar: Die Verwendung beider Mammaria-Arterien zeigt sich im 5-Jahresverlauf nicht vorteilhaft. Im Gegenteil, die Komplikationsrate während der Operation ist eher höher. Es bleibt jetzt abzuwarten, ob sich die arterielle Versorgung im 10-Jahresverlauf durchsetzen kann, wenn die Degeneration der Venen zu möglichen Komplikationen führt.

Publikation: Taggart et al.: Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic Artery Grafts; New England Journal November 14, 2016

### 2. FUTURE-Studie

Hierbei handelt es sich um eine französische Studie, bei der Patienten mit Mehrgefäßerkrankung mittels FFR im Vergleich zur Angiographie randomisiert wurden und eine PCI, Bypass-Operation oder optimierte medikamentöse Behandlung erhielten. Geplant war der Einschluss von 1.728 Patienten mit einem 1-Jahres-Follow-up. Die Studie wurde jedoch vom DSMB nach 836 Patienten abgebrochen, da in der FFR-Gruppe 17 Todesfälle, in der angiographischen Gruppe aber nur 7 Todesfälle aufgetreten waren. Der Syntax-Score lag mit 18 bzw. 19 bei den Patienten relativ hoch. Die FFR Messungen führten dazu, dass 12% mehr Patienten statt einer PCI einer konservativen Therapie zugeführt wurden. Bei den FFR-Untersuchungen waren 0,8% Komplikationen aufgetreten. Das 12-Monats-Follow-up, basierend jetzt auf 797 Patienten, zeigte keinen Unterschied mehr hinsichtlich der Todesfälle (6 vs 12 kardiovaskuläre Todesfälle).

Kommentar: Diese Studie stellt die Wertigkeit von FFR-Messungen bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung in Frage. Die erhöhte Sterblichkeit ist allerdings wahrscheinlich ein Zufallsprodukt. Der Stellenwert von FFR-Untersuchungen bei Mehrgefäßerkrankung erfordert weitere randomisierte Studien.

### 3. TAO-Studie

Die TAO-Studie ist eine ältere randomisierte Studie zum Einsatz von Otamixaban bei Patienten mit NSTEMI, die wegen erhöhten Blutungsrisikos negativ verlief und 2013 publiziert worden ist. In einer Post-hoc-Analyse wurde jetzt das ischämische Risiko im Halbjahresverlauf bei 4.071 Risikopatienten (GRACE-Risiko >140) in Abhängigkeit vom Angiographiezeitpunkt analysiert. Das Risiko betrug bei invasiver Abklärung innerhalb von 12 Stunden 11,5%, zwischen 12 und 24 Stunden 13,5% und nach mehr als 24 Stunden 14,5%. Die 27%ige Risikoreduktion in der früh angiographierten Patientengruppe war statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ).

Kommentar: Diese retrospektive Untersuchung bestätigt das Konzept „the earlier, the better“ bei NSTEMI. Deshalb wird es die Empfehlung der ESC Guidelines unterstützen.



### 4. EUCLID-Studie

Die EUCLID-Studie ist eine randomisierte, multizentrische Studie, die bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit Ticagrelor mit Clopidogrel hinsichtlich der Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse vergleicht. Bei 13.885 Patienten zeigte sich der primäre Endpunkt absolut gleich (10,8% vs. 10,6% Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall). Die Blutungsraten waren unter Ticagrelor erhöht, wobei schwerere Blutungen sich statistisch nicht signifikant unterschieden. Dyspnoe trat unter Ticagrelor mit 4,8% gegenüber 0,8% unter Clopidogrel auf. Bemerkenswert an dieser Studie ist, dass mittels genetischer Tests (Cytochrom P-450 2C19 Allel) „poor clopidogrel metabolizer“ von Clopidogrel vorab ausgeschlossen wurden. Nur 30% der Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung. Kommentar: Diese Studie steht in scheinbarem Widerspruch zu bisherigen Untersuchungen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (PLATO, PEGASUS-Studie). Sie zeigt allerdings, dass eine gestufte Intensität der Plättchenhemmung sinnvoll ist: eine möglichst intensive Plättchenhemmung mit Ticagrelor nach akutem Koronarsyndrom und eine weniger intensive Plättchenhemmung mit Clopidogrel bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit ohne symptomatische koronare Herzerkrankung. Damit sind die Ergebnisse dieser Studie auch ein wichtiger Beitrag zum Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie.

Publikation: Hiatt et al.: Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease, NEJM November 13, 2016



## **Georg Nickenig/ Bonn: Strukturelle Herzerkrankung und Interventionen**

### **Zerebrale Protektion bei TAVI**

Während und nach Aortenklappenersatz per offener Herzchirurgie oder per Katheter kann es zu Schlaganfällen kommen. Die Inzidenz ist jedoch drastisch zurückgegangen, derzeit erleiden TAVI-Patienten in ca. 1% der Fälle einen periprozeduralen Schlaganfall. Es wurde kürzlich die Sentinel-Studie vorgestellt, hier wurde die Sicherheit und Effizienz des sogenannten Claret-Devices für eine zerebrale Protektion während einer TAVI-Prozedur untersucht. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das Device sicher eingesetzt werden kann, allerdings war die Schlaganfallrate zwischen Placebo und Verum nicht signifikant unterschiedlich, und dies galt auch für den primären Endpunkt, die Volumina der im MRT-Gehirn detektierten Veränderungen nach der Prozedur. Aus dieser Studie lässt sich nicht ableiten, dass eine routinemäßige zerebrale Protektion während TAVI-Prozeduren durchgeführt werden sollte.

### **Klappenthrombose**

In ca. 10% der Patienten nach chirurgischer oder katheterbasierter Klappenersatzprozedur kann es zu Klappenthrombosen und dadurch bedingt zu verminderter Beweglichkeit der Klappensegel/-taschen kommen. Der Nachweis erfolgt in aller Regel durch ein CT oder eine transösophageale Echokardiographie (TEE). Oft entgeht dieser Befund in einer normalen transthorakalen Echokardiographie. Diese Thrombosen können durch eine Antikoagulation in aller Regel gut behandelt werden. Es ist anhand der bisherigen Daten unklar, ob diese Klappenthrombosen mit klinischen Ereignissen verbunden sind (in einer Studie waren sie mit Schlaganfällen assoziiert). Derzeit ist nicht zu sagen, ob eine routinemäßige Antikoagulation nach Klappenersatz durchgeführt werden sollte, ebenso ist unklar, ob eine routinemäßige Bildgebung mittels CT oder TEE erfolgen sollte. Hierzu sind größere Studien unterwegs.



## Ruth H. Strasser/Dresden: Rhythmusstörungen

Im Rahmen dieses Kongresses wurden keine großen randomisierten Studien zu dieser Thematik vorgestellt. Im Rahmen von größeren Referaten wurden allerdings sehr interessante Aspekte zur laufenden Forschung sowohl im experimentellen als auch im klinischen Bereich vorgestellt.

Bei der Posterbegehung zeigte eine interessante Studie, dass durch eine bilaterale Sympathektomie hochgradige, therapierefraktäre ventrikuläre Tachykardien hochsignifikant besser behandelt werden konnten als durch die alleinige Ablation. So waren in bis zu 95 % Rezidive der ventrikulären Tachykardien in der Gruppe mit alleiniger Ablation zu beobachten. Diese hohe Zahl ergab sich natürlich daraus, dass das Auswahlkriterium für diese Patienten die sogenannte therapierefraktäre, der Ablation nicht zugängliche ventrikuläre Tachykardie darstellte. In der Patientengruppe mit der bilateralen Sympathektomie zeigte sich eine Reduktion der Rezidive der ventrikulären Tachykardie auf unter 10 %, sodass hier ein Unterschied von 80 % zu verzeichnen war. Es bleibt dabei zu bemerken, dass die Sympathektomie, die hier in dieser Studie per Thorakoskopie von Herzchirurgen durchgeführt wurde, eine sehr aufwändige und invasive Methode darstellt, der sicherlich nur eine hochselektionierte Patientengruppe zugeführt werden sollte. Mehrere wichtige Aspekte wurden im Rahmen der sehr lebhaften Diskussion erörtert: so kam die Frage auf, inwieweit bei den Patienten eine Betablockertherapie maximal ausgereizt waren (Prof. Felix/Greifswald). Prof. Böhm fragte im Hinblick auf eine Reinnervation nach der Dauer des therapeutischen Effekts. Diese Aspekte waren im Rahmen des Posters nicht dargestellt und konnten daher nicht beantwortet werden.

Ein weiteres interessantes Poster betraf die Prävalenz des Vorhofflimmerns in verschiedenen ethnischen Patientengruppen, d.h. Afroamerikanern, Kaukasiern, Hispanics und Chinesen. Ausschließlich bei Kaukasiern bestand ein auffälliger Unterschied in der Prävalenz des Vorhofflimmerns zwischen Männern und Frauen: nur bei den Kaukasiern ist die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Frauen um 50 % niedriger, während in den anderen Ethnien eine vergleichbare Prävalenz bei Männern bei Frauen vorliegt. Die Diskussion mit dem Autor konnte eine Ursache dieser Unterschiede nicht eruieren.

In den Vorträgen wurde an vielen Stellen die Untersuchung der Fibrosierung des linken Vorhofgewebe durch MRT zur Diskussion gestellt. Sowohl wir selbst als auch andere Arbeitsgruppen können die Darstellung der Fibrosierung, die zum Teil für den Misserfolg der Ablationen als Erklärung herangezogen wird, nicht nachvollziehen. Dieser Eindruck wurde in der Diskussion von anderen Teilnehmern des Symposiums bestätigt.

Relativ enttäuschend ist die Entwicklung neuer Antiarrhythmika. Hier wurden zwar Vanoxerine und Eleclazine erwähnt, die beide in ihrer Entwicklung aufgrund von schwerwiegenden, insbesondere proarrhythmischen Nebenwirkungen gestoppt wurden. Die einzige interessante Entwicklung auf dem pharmakologischen Gebiet ist die Entwicklung von neuen Drug Delivery Systemen. So wurde die Inhalation von Flecainid dargestellt. Eine weitere Entwicklung ist die Entwicklung eines inhalativen und schnellwirksamen Kalziumantagonisten.

Eine weitere interessante Studie war die patientenspezifische und Genom-editierte Induktion von pluripotenten Stammzellen mit dem Phänotyp des Brugada- Syndroms.

Hier konnte durch die Insertion des Brugada Gens an der Einzelzelle tatsächlich der proarrhythmische Phänotyp dargestellt werden.

In einem Übersichtsartikel wurde von Douglas Packer die nicht-invasive Ablation durch Protonen, Carbon-Ionen oder CT dargestellt. Hier handelt es sich sicherlich um eine Methode, die derzeit keine Routine ist, da sie zu viele Kollateralschäden produziert. Es wurden auch im Wesentlichen experimentelle Studien dazu dargestellt. Allerdings erachte ich persönlich diese Entwicklung als eine zukunftssträchtige Methode, vor allem mit der Entwicklung der Neutronenbestrahlung, die sehr genau und fokussiert millimetergenau den Bestrahlungsort definieren kann.

Einen sehr breiten Raum nahm die sogenannte upstream Therapie oder, besser gesagt, die Prävention des Vorhofflimmerns ein. Hier wurde vor allem die Gewichtsreduktion und die Reduktion der arteriellen Hypertonie in mehreren Vorträgen ausführlich dargestellt. Prof. Borggrefe/Mannheim betonte in der Diskussion den multimodalen Ansatz der Therapie des Vorhofflimmerns, das nach seiner Ansicht nur eine Manifestation einer atrialen Kardiomyopathie ist.



In diesen Kontext gehört auch der Zusammenhang von Vorhofflimmern und Vorhofremodeling einerseits mit einer Hyperkoagulabilität andererseits. Hier konnte in einer experimentellen Studie gezeigt werden, dass Thrombin in isolierten Kardiomyozyten Vorhofflimmern induzieren kann. In einer weiteren experimentellen Studie wurde bei Ratten nach einem Myokardinfarkt das Auftreten von Vorhofflimmern durch einen Thrombin-Antagonisten effektiv verhindert. Es wäre sicher interessant, in einer klinischen Studie zu untersuchen, ob tatsächlich bei Patienten mit Vorhofflimmern die Rezidivrate unter einem Thrombin-Antagonisten reduziert ist, evtl. stärker als bei einem Faktor Xa-Antagonisten. Dies wäre für die Pathogenese von Vorhofflimmern möglicherweise durch inflammatorische Zytokine eine interessante und bisher nicht bearbeitete Fragestellung. Prof. Borggrefe wies auf Daten hin, dass der Zeitpunkt eines Schlaganfalls oft nicht mit dem von Vorhofflimmern übereinstimmt und dass Thrombenbildung und Vorhofflimmern jeweils Manifestationen einer atrialen Kardiomyopathie sind.



## Johann Bauersachs/Hannover: Herzinsuffizienz

In der ersten Hotline Sitzung wurde die große randomisierte **TRUE-HF-Studie** (Trial of Ularitide Efficacy and Safety in Acute Heart Failure) vorgestellt. Eine frühe intravenöse Gabe des synthetischen natriuretischen Peptides Ularitide, eines Analogs des endogenen Urodilatins, führte zu einer Entstauung und subjektiven Verbesserung bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz in den ersten 48 Stunden. Verglichen mit Placebo kam es bei den mit Ularitide behandelten Patienten zu signifikanten Erhöhungen von Hämoglobin und Serumkreatinin und zum Abfall der Lebertransaminasen, typischen Zeichen der intravaskulären Entstauung. Der ko-primäre Endpunkt Herzinsuffizienz-Events in den ersten 48 Stunden war signifikant reduziert bei den mit Ularitide behandelten Patienten. Die Ularitide-Behandlung hatte aber keinerlei Effekt auf das Überleben oder die Rate von Krankenhaus-Wiederaufnahmen im Follow-Up. Darüberhinaus waren zwar die BNP-Spiegel als Marker des kardialen Wandstress nach 48h bei den mit Urodilatin-behandelten Patienten niedriger: Der Myokardschaden, gemessen mittels Troponin-Spiegeln nach 48 Stunden, als ein wichtiger prospektiver Endpunkt der Studie war jedoch nicht unterschiedlich zwischen Ularitide-Infusion und Placebo. Die von Birks E et al. als Poster präsentierte **RESTAGE-HF-Studie** (REmission From Stage D Heart Failure: Interim Results and Insights From a Prospective Multi-Center Non-Randomized Study of Myocardial Recovery Using LVADs) untersuchte, ob eine intensive medikamentöse Therapie und linksventrikuläre Entlastung durch das implantierte ventrikuläre Assistsystem (LVAD) verbunden mit standardisierten Kontrollen der LV-Diameter und -Funktion zu einer Erholung des linken Ventrikels mit konsekutiver Explantation des LVAD führt. Von 36 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie konnten 13 (36%) explantiert werden, somit deutlich mehr als unter dem üblichem Vorgehen.

S. Solomon et al. präsentierten eine **Subanalyse der PARADIGM-HF- Studie** (Reduced Risk of Hyperkalemia in Heart Failure Patients Treated With an MRA and Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril). Eine Hyperkaliämie trat danach häufiger bei den Patienten auf, die mit einem Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) und dem ACE-Hemmer Enalapril behandelt wurden als bei den mit einem MRA und Sacubitril/Valsartan behandelten Patienten.

In der Hotline Sitzung zur Herzinsuffizienz am Mittwoch wurden noch vorgestellt:

**ATHENA-HF** (Aldosterone Targeted NeuroHormonal CombinEd With Natriuresis TherApy in Heart Failure Trial): Bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz hatte die Hochdosis-Therapie mit dem MRA Spironolacton (100mg/Tag) zusätzlich zur Standardtherapie (inklusive Schleifendiuretika) keinen Effekt auf den primären Endpunkt, nämlich die Änderung des NTproBNP-Spiegels, oder auf Symptome und klinische Ereignisse.

In der **IRONOUT HF Studie** (Oral Iron Repletion effects on Oxygen Uptake in Heart Failure) an 225 Patienten mit chronischer HFREF hatte die orale Therapie mit einem Polysaccharid- Eisenkomplex keinen Effekt auf den primären Endpunkt, nämlich die Änderung der peak  $VO_2$  über 16 Wochen, und nur minimale Effekte auf die Eisenspeicher. Dagegen verbesserte die Therapie mit intravenöser Eisencarboxymaltose in der **EFFECT-HF-Studie** (Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure, 170 Patienten) signifikant den peak  $VO_2$  über 24 Wochen.

In der **MOMENTUM-3-Studie** (Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3) verbesserte das HeartMate 3-LVAD nach 6 Monaten die Rate an Reoperationen aufgrund Pumpenfehlfunktionen bzw. Pumpenthrombosen.



### **Heribert Schunkert / München: Risikofaktoren/Epidemiologie**

Ein Hauptthema bei dem diesjährigen AHA Kongress war die *Precision Medicine*. Der Hintergrund hierfür ist, dass große klinische Datenbanken (Veterans Administration) sowie Health Maintenance Organizations (HMOs; Kaiser Permanente und Geisinger) mit genetischen und anderen Hochdurchsatzverfahren verknüpft werden. So stehen Datensätze mit mehreren hunderttausend Personen zur

Verfügung, die weit über die bisherige Datenlage der klassischen epidemiologischen Studien wie Framingham hinausgehen.

Interessant war, dass HMOs dazu übergegangen sind, ihren Versicherten eine Gensequenzierung anzubieten (GenomeFirst der MyCode® Community von Geisinger). Diese HMO hat bereits 50.000 Mitglieder sequenziert und berichtet, dass 3,5 % aller Versicherten genetische Varianten haben, die mit therapeutischen Implikationen einhergehen. An der Spitze stehen die Brustkrebsgene BRCA1&2 sowie die Familiäre Hypercholesterinämie.

Eine weitere neue Initiative besteht in der öffentlichen Rekrutierung von interessierten Personen, die sich in klinische Studien randomisieren lassen. So berichtet das National Patient-Centered Clinical Research Network (PCORnet) die Initiierung einer Studie an 20.000 Probanden, die in der Primärprävention 81 vs. 325 mg ASS einnehmen werden. Interessant ist, dass diese Studien ohne klassische Studienorganisation auskommen.

Parallel zur Präsentation bei der American Heart Association wurde eine genetisch-epidemiologische Studie im *New England Journal of Medicine* publiziert (Khera et al. Doi 10.1056/NEJMoa1605086), die zeigte, dass die Effekte des genetischen Risikos im gleichen Maße das kardiovaskuläre Risiko vorhersagen wie die traditionellen Risikofaktoren. Die Analyse, welche prospektiv über 20 Jahre mehrere große Bevölkerungsstichproben evaluierte, zeigte zudem, dass bei hohem genetischen Risiko ein optimaler Lebensstil die genetischen Effekte weitestgehend neutralisieren kann.

Andere epidemiologische Studien dokumentierten, dass sich verbesserte Umweltbedingungen oder Ernährungsgewohnheiten positiv auf das kardiovaskuläre Risiko auswirken. So wurde an über einer Million Menschen in Südkorea beobachtet, dass die Feinstaubbelastung in den letzten dreizehn Jahren mehr als halbiert worden ist und so die Rate von hämorrhagischen Schlaganfällen deutlich gesenkt werden konnte (Noh et al, Abstract). Ein anderes Beispiel ist, dass durch weitgehende Elimination von Transfettsäuren in den USA die entsprechenden Serumspiegel mehr



als halbiert werden konnten und diese Reduktion zu einer erheblichen Verbesserung im Lipidprofil geführt hat (Yang et al, Abstract).

Wichtige Ergebnisse zeigten auch Interventionsstudien zu den traditionellen Risikofaktoren. So wurden knapp 1000 Patienten in der Glagov Studie entweder mit dem PCSK9 Inhibitor Evolocumab oder Placebo behandelt. Bei LDL-Cholesterin-Ausgangswerten von knapp 100 mg/dl erreichte der PCSK9 Inhibitor eine Absenkung auf einen Durchschnittswert von 36 mg/dl. Hierunter kam es zu einer hochsignifikanten Abnahme im Plaque-Volumen, das mit intrakoronarem Ultraschall vor und nach der 80-wöchigen Therapie untersucht wurde. Bemerkenswert war, dass eine Vielzahl von Patienten LDL-Cholesterinwerte deutlich unter 20 mg/dl hatten und bei diesen Patienten eher noch größere Effekte auf die Plaqueregression beobachtet wurden. Ein anderer innovativer Ansatz wurde in der Orion1 Studie evaluiert, in welcher die PCSK9 Synthese mittels RNA Interferenz blockiert wurde. Diese interferierende RNA führte bei einmaliger Injektion zu einem hochsignifikanten Abfall von LDL- Cholesterin. Insgesamt wurden vier Dosierungen mit Placebo verglichen. Die interferierende RNA bewirkte einen über 90 Tagen anhaltenden Abfall von PCSK9 in der Größenordnung von 70 %, der eine LDL- Absenkung von etwa 50 % zur Folge hatte. Gravierende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. So kann vermutet werden, dass durch die PCSK9 RNA Interferenz die Injektionsintervalle zur LDL-Senkung deutlich verlängert werden können. Auch ist anzunehmen, dass die RNAi wesentlich günstiger in der Herstellung ist als zum Beispiel PCSK9 Antikörper. Unter Beteiligung von Prof. Landmesser und Prof. Schulz wird das potentielle Nebenwirkungsprofil von PCSK9- Antikörpern und siRNA diskutiert.

Bemerkenswert war auch einer neuer Ansatz, mittels Antisense den Faktor ANGPTL3 zu inhibieren, was zu einer deutlichen Erhöhung der Aktivität der Lipoproteinlipase führte und darüber zu einem Abfall der Triglyceride. Allerdings befindet sich diese Therapie erst in der Phase I, sodass insbesondere die Sicherheit der Antisense-Behandlung noch nachzuweisen ist.

Als Kuriosität werden noch Daten von Loscalzo/Boston erwähnt, dass desinfizierende Mundwäsche die bakterielle Nitritreduktion vermindert und in der Folge den Blutdruck steigert.



## Norbert Frey/ Kiel: Grundlagenforschung

Insgesamt scheint erfreulicherweise die Bedeutung grundlagenwissenschaftlicher Beiträge beim Kongreß der AHA wieder zuzunehmen. So waren sowohl die Vorträge wie auch die Postersitzungen sehr gut besucht.

In der Programmplanung besonders herausragend war das Thema der **myokardialen Regeneration**. Zwar spielt dieses bereits seit Jahren eine wichtige Rolle, nicht zuletzt wegen der damit verbundenen Hoffnungen einer definitiven Therapie von Herzinfarkt und Herzinsuffizienz. Der Focus der hierfür aussichtsreichen therapeutischen Verfahren hat sich allerdings in den letzten Jahren deutlich verschoben: Während in der letzten Dekade die (z.B. intrakoronare) Gabe von Knochenmarksstammzellen favorisiert wurde, werden jetzt zunehmend vermeintlich aussichtsreichere bzw. effektivere Ansätze diskutiert. In einer einen ganzen Tag zu dieser Thematik einleitenden Sitzung wurden die folgenden Themen aktuell zusammengefasst:

- C. Murry: ES-cell derived cardiomyocytes
- H. Sadek: Neonatal heart regeneration
- Y. Yoshida: iPS-cell derived cardiomyocyte modeling
- J. Wu: iPS cell generation/biobanking
- N. Munshi/D. Srivastava: Direct Reprogramming
- J. Molkentin: Heart stem cells

Zum einen gab es eine interessante Kontroverse zu der Frage, ob endogene kardiale (c-kit +) Stammzellen existieren bzw. in nennenswertem Umfang spontan oder nach Stimulation zur Myokardregeneration beitragen können. Aufwändige „knock-in“-Mausmodelle aus der Arbeitsgruppe von Jeff Molkentin sprechen derzeit eher dagegen.

Ein weiterer spannender Ansatz ist „direct reprogramming“, d.h. die Umwandlung endogener kardialer Fibroblasten in Kardiomyozyten. Prinzipiell ist dieses durch einen geeigneten cocktail von Transkriptionsfaktoren (z.B. GHMT) bereits möglich, allerdings noch sehr ineffektiv (ca. 1% der Fibroblasten werden zu Kardiomyozyten). Im Focus der beim AHA gezeigten neuen Befunde waren Ansätze, die Effizienz zu erhöhen, z.B. durch Mikro-RNAs, „small molecules“ (Srivastava) oder weitere Transkriptionsfaktoren (Olson).

Ein besonders spannender und zeitgleich auch in „Nature“ publizierter Befund (doi 10.1038/nature 20173) stammt aus der Arbeitsgruppe um Sadek aus Dallas: Ausgehend von früheren Befunden der gleichen Arbeitsgruppe daß auch Säugetiere bis kurz nach der Geburt wie z.B. auch Fische zur vollständigen Regeneration von Myokard in der Lage sind, gelang es jetzt erstmals, diesen Ansatz auch bei adulten Tieren therapeutisch nutzbar zu machen. So wurden Mäuse 1 Woche nach Myokardinfarkt einer zunehmenden Hypoxie ausgesetzt (7% statt 21% Sauerstoffsättigung) und nach 2 weiteren Wochen wieder an eine normale Sauerstoffsättigung gewöhnt. Diese Behandlung führte zu einer erheblichen Zunahme neuer, durch Zellteilung entstandener Kardiomyozyten, einhergehend mit mehr myokardialer Masse und einem günstigen „remodeling“ bzw. einer

besseren kontraktile Funktion der infarzierten Herzen. Mechanistisch scheinen diese Effekte auf die Disinhibition Sauerstoff-abhängiger Signalwege (z.B. „DNA damage pathway“) zurückzugehen. Diese Studie wurde im Ordinariensymposium eingehend und kritisch diskutiert. Prof. Dimmeler, Prof. Heusch und Prof. Zeiher wiesen darauf hin, dass Hypoxie ein recht unspezifischer Stimulus ist und auch nicht mit einer normalen kontraktile Funktion des Herzens vereinbar ist. Es sei daher notwendig, die Signaltransduktion der beobachteten Reparatur besser mechanistisch zu verstehen und gezielter zu aktivieren.

Ein weiterer Schwerpunkt der vorgestellten Grundlagenforschung (und z.T. auch der klinischen Vorträge) beim AHA waren Veränderungen des **Metabolismus** bei kardiovaskulären Erkrankungen. Eine besondere pathogene Rolle scheint hier einem Oxidationsprodukt („TMAO“) zuzukommen, welches durch Verstoffwechslung exogen durch die Nahrung zugeführten Phosphatidylcholins entsteht. Interessanterweise ist dieser metabolische Weg abhängig von Darmbakterien und damit vom individuellen Mikrobiom. TMAO selbst akzeleriert die Atherosklerose und begünstigt die Thrombozytenaggregation. Mehrere Arbeiten beim AHA konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhten TMAO-Spiegeln und adversen klinischen Ereignissen herstellen. Auch wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen TMAO und Myokardhypertrophie bzw. -insuffizienz hergestellt. Inwieweit diese Befunde therapeutisch nutzbar sein werden (Modulation der Ernährung bzw. des Mikrobioms?), bleibt eine spannende Frage für die Zukunft.

Schließlich war ein auch aus deutscher Sicht besonderes Highlight die Verleihung der „**Paul-Dudley- White Lecture**“ an Frau Prof. Stefanie Dimmeler aus Frankfurt. Thema ihres Vortrages war vor allem die Rolle nicht-kodierender RNAs wie Mikro-RNAs bzw. „long non-coding“ RNAs in der vaskulären Biologie und ihre Eignung als therapeutische Zielstrukturen.



## **Christoph Bode/ Freiburg: Gerinnung**

### **Pioneer**

In der PIONEER AF-PCI Studie, die von Michael Gibson, Harvard Medical School, vorgestellt wurde, und die zeitlich im New England Journal of Medicine erschien, wurden zwei experimentelle antithrombotische Therapieregime erfolgreich gegen eine herkömmliche Tripletherapie mit Vitamin-K-Antagonist, Clopidogrel und Aspirin getestet. Die beiden experimentellen antithrombotischen Regime bestanden zum einen aus Aspirin 100mg, Clopidogrel 75mg und Rivaroxaban 2 x 2,5mg täglich und zum anderen aus 15mg Rivaroxaban und 75mg Clopidogrel täglich.

Während sich das erstgenannte Regime an die ATLAS-Studie anlehnte, die in der Sekundärprophylaxe eines akuten Koronarsyndroms die Gesamtsterblichkeit deutlich gesenkt hatte, lehnte sich das zweite Regime an die WOEST-Studie an, in der die Blutungsneigung gegenüber einer Tripletherapie drastisch gesenkt werden konnte. Die WOEST-Studie behandelte allerdings nicht nur Vorhofflimmerpatienten, sondern auch Patienten, die aus anderem Grunde einer antithrombotischen Therapie bedurften. PIONEER AF-PCI konnte nun für Patienten, die auf der einen Seite Vorhofflimmern haben und auf der anderen Seite einer Stent-Implantation unterzogen wurden, nachweisen, dass beide experimentelle Regime eine deutlich reduzierte Blutungsrate mit sich führen.

Die Blutungen wurden um absolut 10% reduziert, was einer number needed to treat von etwa 10 entspricht. Das reduzierte Blutungsrisiko wurde wahrscheinlich nicht mit einer geringeren Wirksamkeit erkauft, da die ischämischen Ereignisse mit 6,5% (Rivaroxaban + Clopidogrel), 5,6% (Rivaroxaban + DAPT) und 6,0% (VKA + DAPT) nicht unterschiedlich waren. Auch in den Einzelkomponenten, kardiovaskulärer Tod, Infarkt, Schlaganfall, Stentthrombose, zeigten sich keine Unterschiede. Allerdings waren die Konfidenz-Intervalle so weit, dass eine statistische Signifikanz der Effektivität nicht erreicht werden konnte. Eine statistisch signifikante Nicht-Unterlegenheitsstudie hätte etwa 40.000 Patienten erfordert.

In der Diskussion wurde festgestellt, dass, wenn es einer so großen Studie bedarf, um Unterschiede festzustellen, diese nicht sehr groß sein könnten. Insofern ist nicht anzunehmen, dass die massive Reduktion der Blutungsereignisse durch ischämische Ereignisse aufgehoben wird. Außerdem konnte gezeigt werden, dass es zu einer deutlich verringerten Anzahl von Krankenhauseinweisungen kommt. Diese in einer zweiten Publikation in Circulation veröffentlichten Ergebnisse zeigten, dass die beiden Rivaroxaban-Gruppen mit einer Wiedereinweisungsrate von 31,2% und 34,1% der Vitamin K-Antagonisten-Gruppe mit 41,5% deutlich überlegen waren. Sowohl aufgrund der Blutungsereignisse wie auch aufgrund von ischämischen Ereignissen wurden Krankenhauseinweisungen eingespart.

In einem kritischen Kommentar des Kardiologen Gabriel Steg aus Paris wurde festgestellt, dass dies die ersten Studienergebnisse zur Tripletherapie sind, die nunmehr auf festen Füßen stehen. Gabriel Steg sieht Anlass dazu, die klinische Praxis entsprechend den Studienergebnissen zu ändern.

### **Dabigatran-Antidot**

In einer zweiten, hoch relevanten Studie wurde ein Register zum Antidot für Dabigatran vorgestellt. Idarucizumab ist ein Antikörper, der Dabigatran in seiner

Wirkung rasch inhibiert. Ergebnisse von 90 Patienten konnten im August 2015 im New England Journal of Medicine vorgestellt werden. Auf der Tagung der American Heart Association wurde nunmehr über 503 Patienten berichtet. Es zeigte sich, dass bei allen Patienten eine laborchemische Inhibition von Dabigatran erfolgreich war. In der Gruppe A, bei der Patienten mit Blutungen untersucht wurden, wurden 201 nichtkraniale Blutungen und 97 intrakranielle Blutungen untersucht. Die durchschnittliche Zeit bis zum Stehen der Blutung betrug bei den Nicht-Gehirnblutungen etwa 3,5 Stunden. Bei den Patienten, die Idarucizumab erhielten, um sich einer Operation oder Intervention zu unterziehen, sagten die behandelnden Interventionalisten, bzw. Chirurgen, in 93% der Fälle, dass sie periprozedural eine normale Hämostase angetroffen hätten.

Insofern ergibt sich in der Summe, dass mit Idarucizumab eine komplette, sofortige und anhaltende Aufhebung der Antikoagulation durch Dabigatran erreicht werden kann. Es gab in dieser Studie keine Sicherheitsprobleme.

## AHA-Ordinariensymposium 2016

Das traditionsreiche Ordinariensymposium, bei dem die besonders bemerkenswerten aktuellen Studien der American Heart Association Tagung 2016 von besonders kompetenten Kollegen vorgestellt und von der ganzen Gruppe kritisch diskutiert wurden, fand wieder unter der Leitung durch die Professoren Christoph Bode/Freiburg und Gerd Heusch/Essen statt.



## Teilnehmer der Podiumsdiskussion



M. Böhm



M. Borggrefe



S. Dimmeler



G. Ertl



S. Felix



H. Katus



U. Landmesser



L. Maier



R. Schulz



P. C. Schulze



A. Zeiher

# Impressum

## Wissenschaftliche und redaktionelle Leitung:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christoph Bode

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Gerd Heusch

## Veranstalter:

C.T.I. GmbH

Am Bärenkamp 33

40589 Düsseldorf

Tel: +49 (0)211 752012

<http://www.cti-kongresse.com>



Mit freundlicher Unterstützung:

