Eine Investigator-initiierte internationale Multizenterstudie zur akuten Herzinsuffizienz

Der GALACTIC-Trial

Zoraida Moreno Weidmann[a], Thomas Muenzel[b], Micha T. Maeder[c], Paul Erne[d], Danielle M. Gualandro[e], Michael Christ[f], Carmela Schumacher[a], Christian Mueller[a]

[a] Cardiovascular Research Institute Basel & Department of Cardiology, University Hospital Basel; [b] Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mainz, Johannes Gutenberg Universität, Deutschland; [c] Department of Cardiology, Kantonsspital St. Gallen; [d] Department of Cardiology, Spital St. Anna, Luzern; [e] Cardiology and Emergency Department, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, Brazil; [f] Universitätsklinik für Notfall- und Intensivmedizin, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg, Deutschland

Hintergrund

Akute Herzinsuffizienz bezeichnet ein komplexes Syndrom, das durch ein heterogenes Spektrum von kardialen Erkrankungen und Auslösern zu einer gemeinsamen pathophysiologischen Endstrecke führt: einer Erhöhung des enddiastolischen Füllungsdrucks, was zu einem rapiden Einsetzen oder zur Verschlechterung der Dyspnoe führt. Das Krankheitsbild ist potentiell lebensbedrohlich und erfordert damit eine sofortige Abklärung und Behandlung. In den meisten Fällen entwickelt sich das Krankheitsbild progressiv innerhalb von Tagen, wobei die Zeichen der pulmonalen und peripheren Stauung im Vordergrund stehen.

Aufgrund der alternden Bevölkerung (die Herzinsuffizienz betrifft 2–5% der Bevölkerung zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr und fast 10% bei über 85-Jährigen [1]), der Verbesserung der Überlebensrate bei chronischer Herzinsuffizienz sowie anderer kardialer und extrakardialer Erkrankungen erleben wir momentan eine Zunahme der Prävalenz und der Inzidenz der akuten Herzinsuffizienz. 26 Millionen Menschen sind weltweit betroffen, mit einer Inzidenz von 1 Million in den USA und Europa [2]. Das bedeutet eine hohe (Re-)Hospitalisationsrate, Mortalität und ansteigende Gesundheitskosten.

Etwa 5–8% der Patienten, die aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz hospitalisiert werden, sterben während der Index-Hospitalisation [3], 20% innerhalb eines Jahres und 50% innerhalb von drei Jahren nach Hospitalisation [1]. Während für mehrere Komponenten der Behandlung des akuten Myokardinfarktes in grossen Multizenterstudien eine signifikante Reduktion der Mortalität bewiesen werden konnte und dadurch im Laufe der letzten Jahrzehnte die Mortalität deutlich abgenommen hat, zeigt sich für die akute Herzinsuffizienz ein anderes, enttäuschendes Bild: Morbidität und Mortalität sind seit Jahren unverändert hoch. Dies liegt sicher zu einem relevanten Teil daran, dass sich die Behandlung der akuten Herzinsuffizienz seit Jahrzehnten lediglich auf empirische Daten aus kleinen, nicht kontrollierten Studien, klinische Erfahrungen und Meinungen der Experten abstützt. Keine einzige der aktuell bei akuter Herzinsuffizienz eingesetzten Therapien ist durch eine adäquat gepowerte positive Phase-III-Studie belegt. Die *European Society of Cardiology* [4] empfiehlt die Verwendung von Sauerstoff, Morphin, Diuretika und Vasodilatoren. Leider ist die Therapie für den Grossteil der Patienten bezüglich Art der zu verabreichenden Medikamente und deren Dosierung mangelhaft definiert.

Kleinere Pilotstudien und die klinische Erfahrung deuten darauf hin, dass die Verabreichung von hochdosierten intravenösen Vasodilatoren bei Patienten mit normo- bis hypertensiver akuter Herzinsuffizienz durch die Vor- und Nachlastsenkung sehr effektiv sind. Cotter et al. [6] beschreiben unter solch therapierten Patienten eine Reduktion des Auftretenes eines akuten Myokardinfarktes und eine Verbesserung des respiratorischen Status mit niedrigerer Intubationsrate. Eine Therapie mit intravenösen Nitraten benötigt aber eine engmaschige Kontrolle des hämodynamischen Status des Patienten, was meistens nur in einem ICU-Setting (ICU = *Intensive Care Unit*; Intensivstation) durchgeführt werden kann.

Angesichts der beschränkten Gesundheitsressourcen werden 85% der Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz in einer Notfallstation und danach auf einer regulären medizinischen oder kardiologischen Abteilung betreut. In diesem Setting werden Vasodilatoren wie zum Beispiel Nitrate aufgrund der begrenzten Überwachungsmöglichkeiten entweder gar nicht oder nur sehr niedrigdosiert angewendet.

Zielsetzung und Hypothese

Ziel der Studie ist zu untersuchen, ob bei normo- bis hypertensiver akuter Herzinsuffizienz eine therapeutische Strategie, basierend auf einer frühen, zielgerichteten Senkung der Vor- und Nachlast mittels aggressiver Vasodilatation, in einem Nicht-ICU-Setting sicher durchgeführt werden kann und ob dies zu einer Verbesserung der Symptomatik und Prognose führt.

Methodik

GALACTIC (Goal-directed AfterLoad reduction in Acute CongesTIve Cardiac decompensation) ist eine Investigator-initiierte, prospektive, randomisierte, kontrollierte internationale Multizenterstudie mit dem Ziel, 770 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz zu rekrutieren. Eingeschlossen werden Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz mit Atemnot NYHA III bis IV und BNP-Wert >500 pg/ml (oder NT-ProBNP-Wert >2000 pg/ml), die sich auf der Notfallstation präsentiert haben. GALACTIC wird unterstützt vom *Schweizerischen Nationalfonds*, der *Schweizerischen Herzstiftung*, der *Kardiovaskulären Stiftung Basel*, der *Stanley Thomas Johnson Stiftung* und dem Universitätsspital Basel. Die Hauptausschlusskriterien sind ein akutes Koronarsyndrom als Primärdiagnose, hämodynamisch relevante Klappenstenosen, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, Sepsis, Tachy- oder Bradykardie als primäre Ursache der Dekompensation, fortgeschrittene Niereninsuffizienz oder chronische Nierenersatztherapie sowie jeder klinische Zustand, der eine Verlegung auf die Intensivstation benötigt.

Patienten werden 1:1 zur Interventions- oder Standardgruppe randomisiert. Die Kontrollgruppe erhält eine Therapie basierend auf den aktuellen therapeutischen Richtlinien der *European Society of Cardiology* [4]. Die Interventionsgruppe erhält zusätzlich zur Standardtherapie eine Behandlung basierend auf einer frühen, zielgerichteten Vor- und Nachlastsenkung mittels Nitroglycerin und Hydralazin und einem schnellstmöglichen Ausbau der ACE-Hemmer *(angiotensin-converting enzyme inhibitors)* oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker (AT2-Antagonisten), mit einem systolischen Blutdruckziel zwischen 90 und 110 mm Hg. Die hochdosierte Nitroglycerin-Therapie wird mit 1,6 mg sublingualem Nitroglycerin plus – je nach Blutdruck bei Therapiebeginn – zwischen 40 und 80 mg transdermalem Nitroglycerin begonnen. Um eine Wirkung des Nitroglycerins über 24 Stunden sicherzustellen bzw. das Auftreten einer Nitrattoleranz weitgehend zu verhindern [7], werden 25 mg Hydralazin alle 6 Stunden während der ersten 48 Stunden verabreicht. Die Dosierung des Nitroglycerins wird in den folgenden 48 Stunden entsprechend den Blutdruckwerten progressiv erhöht. 24 Stunden nach Therapiebeginn werden ACE-Hemmer oder AT2-Antagonisten eingesetzt. Ab 48 Stunden werden eine progressive Höhertitrierung des ACE-Hemmers/AT2-Antagonisten und gleichzeitig eine Reduzierung des Nitroglycerins durchgeführt. In beiden Gruppen wird die restliche Therapie inklusive Diuretika, Betablocker oder Aldosteronantagonisten durch den zuständigen Arzt unabhängig von der Studie festgelegt. Die Dosierung des Nitroglycerins wird bei Auftreten von symptomatischer Hypotonie oder Kopfschmerzen reduziert. Die Nierenfunktion wird seriell bestimmt. Bei einem relevanten Anstieg des Kreatinins wird die ACE-Hemmer/AT2-Dosierung angepasst. Das Therapieziel bei Austritt ist eine möglichst hochtitrierte ACE-Hemmer/AT2-Dosierung. Nach der Spitalentlassung greift die Studie nicht mehr in die Behandlung des Patienten ein. Wir hoffen jedoch, dass der Unterschied bezüglich ACE-Hemmer-Dosierung, die durch die unterschiedlich schnelle Titration im

Abbildung 1: Patient in der Interventionsgruppe, mit hochdosiertem transdemalem Nitroglycerin. Abdruck mit Erlaubnis des Patienten.

Spital bei Spitalentlassung vorliegen sollte, möglichst lang anhält und damit zusammen mit der erhofften schnelleren Reduktion der Füllungsdrucke durch das hochdosierte Nitroglycerin langfristig zu einem verbesserten Outcome der Patienten führt. Die Endpunkte (Tod, Hospitalisationen, Beschwerden im Alltag) werden durch telefonischen Kontakt mit den Patienten bzw. deren Hausärzten erhoben und geblindet bezüglich Studiengruppenzugehörigkeit von einem unabhängigen Experten adjudiziert.

Wichtigste Ergebnisse

Die Studie wurde 2007 begonnen. Anfänglich wurde sie in drei Spitälern der Schweiz und einem in Deutschland durchgeführt, aktuell beteiligen sich insgesamt sieben Zentren (vier in der Schweiz, zwei in Deutschland und eines in Brasilien). In den vergangenen sieben Jahren wurden über 480 Patienten eingeschlossen.

Die primären Endpunkte umfassen Tod oder Rehospitalisation aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz innerhalb von 180 Tagen; sekundäre Endpunkte beinhalten Surrogate-Zeichen eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdruckes (Bewertung der subjektiven Dyspnoe, serielle BNP- oder NT-proBNP-Werte), die Auswirkung auf die Lebensqualität und den funktionellen Status sowie die Kosten-Nutzen-Analyse. Als Sicherheits-Endpunkte werden die Verlegung auf die Intensivstation, Verschlechterung der Nierenfunktion und hypotone Episoden (oder deren Surrogate) definiert.

In einer vorgehenden nichtrandomisierten Pilotstudie mit hochdosierten transdermalen Nitraten während 48 Stunden, verabreicht bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz [5], wurden 100 Patienten mit hoher Komorbidität und mässiger Einschränkung der linksventrikulären systolischen Funktion eingeschlossen. Es gab keine bedeutende Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zwischen beiden Gruppen. Patienten, die der Interventionsgruppe zugeteilt wurden, bekamen während der ersten 48 Stunden eine signifikant höhere Nitroglycerin-Dosis, bei vergleichbarer Diuretika-Dosierung in beiden Gruppen. Die vorläufigen Ergebnisse zeigten, dass eine Therapie basierend auf einer aggressiven Vasodilatation in einem Nicht-ICU-Setting gut toleriert wurde und sicher durchgeführt werden konnte, das heisst ohne Hinweise auf gehäufte Hypotonie-Episoden oder Endorgan-Schäden im Vergleich zu den mit Standard-Therapie behandelten Patienten. Analog zu den Daten, die wir aus den Studien mit intravenösem Nitroglycerin im ICU-Setting haben, wurde bei den Patienten der Interventionsgruppe in den ersten 48 Stunden ein deutlich beschleunigter und stärkerer BNP-Abfall beobachtet, was eine Verringerung des intraventrikulären Füllungsdrucks und des systemischen Gefässwiderstands sowie eine Erhöhung des kardialen Auswurfs widerspiegelt, mit einer in der Folge tendenziell niedrigeren ICU-Verlegungsrate.

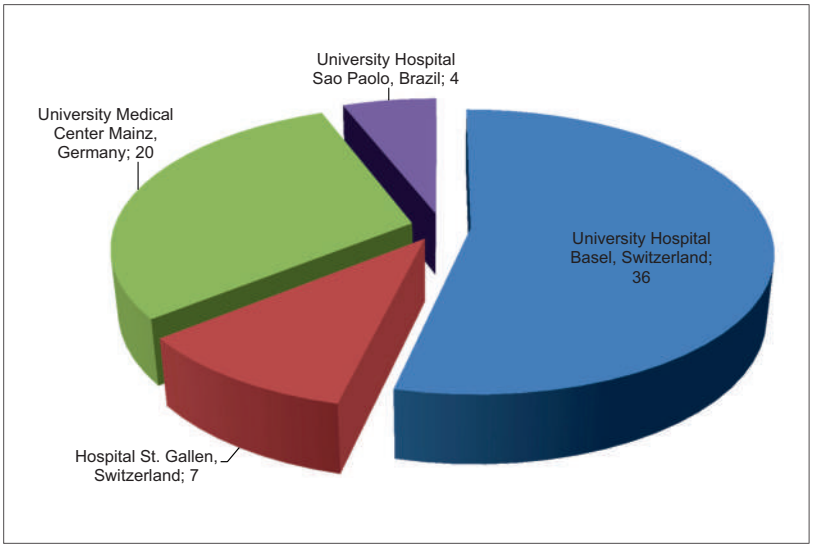

Abbildung 2: Anzahl der in die GALACTIC-Studie eingeschlossenen Patienten zwischen 1. Januar und 3. Oktober 2014.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorläufigen Ergebnisse zeigten, dass eine Therapie basierend auf einer aggressiven Vasodilatation mittels Nitroglycerin und Hydralazin in einem Nicht-ICU-Setting sicher durchgeführt werden kann. Ein frühzeitiger Beginn und eine schnelle Hochtitrierung der ACE-Hemmer oder AT2-Antagonisten während der Hospitalisation scheinen zu ermöglichen, die von den kardiologischen Gesellschaften empfohlene Dosis *(Target dose)* zu erreichen, die oft im ambulanten Bereich nicht erreicht wird. Ob diese Strategie auch in der Lage ist, harte klinische Endpunkte wie Mortalität und Herzinsuffizienz-Rehospitalisationen zu verhindern, wird natürlich erst die endgültige Auswertung der Studiendaten zeigen.

GALACTIC hat aber bereits andere wichtige Erkenntnisse gebracht. GALACTIC ist die aktuell weltweit grösste Investigator-initiierte Therapiestudie bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz. GALACTIC ist aber klein im Vergleich zur Grösse und sogar winzig klein im Vergleich zum Budget vergleichbarer Phase-III-Studien der Pharmaindustrie (wie z.B. RELAX-AHF II). Die Durchführung einer Therapiestudie gemäss den aktuell vorgeschriebenen, enorm strengen und umfangreichen gesetzlichen und *good-clinical practice*-Spielregeln bringt selbst eine grosse und erfahrene klinische Forschungsgruppe wie die unsrige absolut an ihre Gren-

zen. Unter anderem aufgrund des beachtlichen Aufwands, welcher für die beteiligten Studienzentren mit dem Einschluss der Patienten und der korrekten Durchführung der Studie, inklusive detaillierter Datenerhebung, verbunden ist, benötigt es enorm viel Enthusiasmus und Einsatz von allen Studienmitarbeitern, um gemeinsam diesen wichtigen Baustein des Wissens erarbeiten zu können.

Bei GALACTIC geht es auch darum, ob durch die Verwendung eines innovativen Dosierungsschemas bereits zugelassene, seit Jahrzehnten bekannte und sehr kostengünstige Medikamente das Outcome von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz verbessern können. In der klinischen Medizin gibt es viele andere, neuartige Therapieansätze, bei denen nicht nur ein neuartiges = teures Medikament, sondern eben etwas anders eingesetzte und/oder dosierte, etablierte = kostengünstige Medikamente Nutzen bringen könnten. Diese Hypothesen müssen aber natürlich erst in adäquat gepowerten klinischen Studien geprüft werden.

Die adäquate Durchführung von klinischen Studien benötigt jedoch relevante finanzielle Resourcen. Diese stehen leider jedoch in der Schweiz aktuell hierfür völlig unzureichend zur Verfügung. Es ist höchste Zeit, dass wir Ärzte die Gesellschaft und ihre Vertreter in wichtigen Entscheidungsgremien des Gesundheitssystems überzeugen, dass eine Investition in diese Investigator-initiierten Therapiestudien zur besseren Anwendung etablierter und meistens ja sehr preisgünstiger Medikamente höchst kosteneffektiv ist, da sie in aller Regel ermöglicht, medizinischen Fortschritt ohne relevante Kostensteigerung zu erreichen. Die Tatsache, dass der *Schweizerische Nationalfonds* plant, im Laufe von 2015 eine erste Ausschreibung zur Förderung von randomisierten klinischen Studien zu machen, weckt Hoffnung, dass diese dringende Notwendigkeit erkannt wurde und zumindest erste Bemühungen laufen, sie umzusetzen.

Verdankung
Wir danken allen Studienärzten und Studienmitarbeitern für ihre sorgfältige und liebevolle Detailarbeit während der letzten 7 Jahre. Selbstverständlich danken wir besonders auch allen GALACTIC-Patienten, welche durch ihre Teilnahme an dieser Studie mitgeholfen haben, dringend benötigte Evidenz zur besseren Behandlung zukünftiger Patienten mit akuter Herzinsuffizienz zu erarbeiten.

Disclosure statement
MC hat Grants und Honorare für Vorträge von Roche Diagnostics und Novartis Pharma erhalten. Die anderen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

1 Maggioni A, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot).
2 Ambrosi AP, Fonarrow GC, Butler J et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. Journal of American College of Cardiology. 2014;63:1123–33.
3 Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. European Journal Heart Failure. 2013;15:465–76.
4 McMurray J, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal 2012;33:1787–1847
5 Breidthardt T, Noveanu M, Potocki M et al. Impact of high-dose nitrate strategy on cardiac stress in acute heart failure: a pilot study. Journal of Internal Medicine. 2010;267:322–330
6 Cotter G, Metzkor E, Kaluski E et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. Lancet 1998;351:389–93.
7 Münzel T, Kurz S, Rajagopalan S, Thoenes M, Berrington WR, Thompson JA, Freeman BA, Harrison DG. Hydralazine prevents nitroglycerin tolerance by inhibiting activation of a membrane-bound NADH oxidase. A new action for an old drug. J Clin Invest 1996;98:1465–70.

Korrespondenz:
Prof. Christian Müller
Kardiologie
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
christian.mueller[at]usb.ch