



Specijalni članak

Special article

## Sažeci najvažnijih studija objavljenih na kongresu Europskog kardiološkog društva 2009.

## Summaries of the most important studies published at the Congress of the European Society of Cardiology in 2009

**Mario Ivanuša**

*Kardio list, Hrvatsko kardiološko društvo • Kardio list, Croatian Cardiac Society*

Od 29. kolovoza do 2. rujna 2009. godine u Barceloni je održan godišnji sastanak Europskog kardiološkog društva (ESC). Čitatelji *Kardio lista*, kao i svih drugih nacionalnih kardioloških časopisa u Europi, po prvi puta su dobili mogućnost da se detaljnije upoznaju s rezultatima studija koje su ocjenjene iznimno značajnima. Na sastanku "Mreže urednika"<sup>1</sup>, skupine koja povezuje urednike 44 europska kardiološka časopisa iz 37 zemalja održanom 31. kolovoza 2009. godine<sup>2</sup>, dobiveno je pravo objave najvažnijih sažetaka na lokalnom jeziku, odmah po završetku kongresa. Ovakav način distribucije kardioloških novosti ima za ciljeve osnažavanje znanstvene vrijednosti nacionalnih časopisa i potporu edukacijskim aktivnostima zdravstvenih djelatnika koji dijagnosticiraju i liječe srčano-žilne bolesti. Prodornost ovako objavljenih informacija potvrđena je nedavnom istodobnom objavom zajedničkog članka "Mreže urednika"<sup>3</sup> u 39 časopisa i na 14 jezika.

Na kongresu su objavljena nova izdanja smjernica ESC za:

- procjenu preoperativnog kardiološkog rizika i perioperativno kardiološko zbrinjavanje kod nekardioloških operativnih zahvata
- dijagnostiku i zbrinjavanje sinkope
- dijagnostiku i liječenje plućne hipertenzije
- prevenciju, dijagnostiku i liječenje infektivnog endokarditisa.

Cjeloviti tekstovi ovih, kao i prethodnih, smjernica mogu se besplatno preuzeti na mrežnim stranicama ESC<sup>4</sup>.

From 29<sup>th</sup> August to 2<sup>nd</sup> September 2009 an annual congress of the European Society of Cardiology (ESC) was held in Barcelona. The *Kardio list* readers as well as readers of any other national cardiology journals in Europe obtained for the first time an opportunity to become more familiar with the results of the studies that are evaluated as highly important ones. At the meeting "Editors' Network"<sup>1</sup>, of the group connecting the editors of 44 European cardiology journals from 37 countries held on 31<sup>st</sup> August 2009<sup>2</sup>, we gained a right to publish the most important summaries in the local language, immediately following the congress. Such a way of distribution of cardiac novelties is aimed at fostering the scientific value of national journals and a support to educational activities of medical staff diagnosing and treating cardiovascular diseases. The importance of information published in such a way has been confirmed by the recent simultaneous publishing of the common article "Editors' Network"<sup>3</sup> in 39 journals in 14 languages.

The new ESC guidelines have been published at the congress:

- pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery
- diagnosis and management of syncope
- diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
- prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis.

The complete texts of these and previous guidelines are free to download from our Internet pages of ESC<sup>4</sup>.



Kako je to već najavljeno u prethodnom broju *Kardio lista*<sup>5</sup>, predstavljeni su i novi podaci o sigurnosti istodobne primjene lijekova iz skupine inhibitora protonske pumpe (IPP) s klopidogrelom ili prasugrelom. Učinjena je reanaliza randomiziranih studija PRINCIPLE-TIMI 44 i TRITON-TIMI 38, koja je objavljena u časopisu *Lancet*<sup>6</sup> i po izlaganju rezultata komentirana na naslovnici glasila *ESC Congress News*<sup>7</sup>. Prema novim dokazima nema potrebe izbjegavati istodobnu primjenu IPP, ukoliko je to klinički indicirano, u pacijenata na klopidogrelu ili prasugrelu.

Received: 2<sup>nd</sup> Sep 2009

E-mail: [mivanusa@vip.hr](mailto:mivanusa@vip.hr)

### Literature

1. ESC Congress 2009 - National Societies Editors Meeting. <http://news.escardio.org/c/11VWqQqWiidLVRxl> (1<sup>st</sup> Sep 2009)
2. European National Society Journals. <http://www.escardio.org/membership/national-societies/Pages/journals.aspx?hit=HO-Right-NSjournal> (1<sup>st</sup> Sep 2009)
3. Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Van der Wall EE, et al. European National Society Cardiovascular Journals. Background, rationale and mission statement of the "Editors' Club" (Task Force of the European Society of Cardiology). *Kardio list*. 2008;3(6-7):43-51.
4. Full list of ESC Clinical Practice Guidelines. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/GuidelinesList.aspx> (1<sup>st</sup> Sep 2009)
5. Knežević A. Interakcije klopidogrela i inhibitora protonske pumpe. *Kardio list*. 2009;4(8-9):59-62.
6. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EA, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2009 Sep 2]. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61525-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61525-7/fulltext)
7. Saul H. Antiplatelet benefits unaffected by proton pump inhibitors in ACS. *ESC Congress News*. 2009 Sep 1;1.

## Randomizirana kontrolirana studija primjene male doze acetilsalicilne kiseline u prevenciji kardiovaskularnih događaja i smrtnih ishoda kod osoba s asimptomatskom aterosklerozom

**Authors / Autori:** FGR Fowkes, JF Price, MCW Stewart, I Butcher, GC Leng, ACH Pell, PAG Sandercock, KAA Fox, GDO Lowe, GD Murray for the Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis trialists, University of Edinburgh

**Presenter / Predavač:** Gerry Fowkes, United Kingdom / Velika Britanija

### Sažetak

Učinkovitost antitrombotične terapije u prevenciji velikih vaskularnih događaja kod pacijenata s poznatom kardiovaskularnom bolešću (KVB) je dobro utemeljena no značaj antitrombotične terapije u primarnoj prevenciji i dalje ostaje nejasan. Pedobrahijalni indeks (ABI), omjer sistoličkog tlaka na gležnju s tlakom na nadlaktici predstavlja pokazatelj subkliničke ateroskleroze te je u mnogim kohortnim studijama, provedenim na zdravoj populaciji, uvjerljivo pokazao da može predvidjeti rizik većih vaskularnih epizoda, neovisno o utvrđenim čimbenicima rizika za KVB. Stoga pojedinci koji nemaju kliničke znakove KVB, ali imaju nisku vrijednost ABI mogu predstavljati visokorizičnu skupinu koja bi mogla imati koristi od antitrombotične terapije, slično onima s utvrđenom kliničkom bolešću. ABI je jednostavan, jeftin i neinvazivan test koji stoga ima potencijal za korištenje u programima probira na KVB, no nije poznato je li bi osobama s niskim vrijednostima ABI trebalo propisivati antitrombotičnu terapiju, odnosno acetilsalicilnu kiselinu (ASK).

Od travnja 1998. do prosinca 2001. godine 28.980 muškaraca i žena u dobi od 50 do 80 godina bez KVB je uključeno iz demografskih registara opće medicine u Lan-

## Randomised controlled trial of low dose aspirin in the prevention of cardiovascular events and death in subjects with asymptomatic atherosclerosis

### Abstract

The effectiveness of antiplatelet therapy in preventing major vascular events in patients with known cardiovascular disease is well established but the value of antiplatelets in primary prevention remains unclear. The ankle brachial index (ABI) which is the ratio of systolic pressure at the ankle to that in the arm is an indicator of subclinical atherosclerosis and has been shown convincingly in many cohort studies of healthy populations to predict the risk of major vascular events independently of established cardiovascular risk factors. Thus individuals free of clinical cardiovascular disease but with a low ABI may be a high risk group which could benefit from antiplatelet therapy in a similar way to those with established clinical disease. Since the ABI is a simple, inexpensive, non-invasive test, it has the potential to be used in cardiovascular screening programmes but whether those with a low ABI should be prescribed antiplatelets such as aspirin is unknown.

From April 1998 to December 2001, 28,980 men and women aged 50 to 80 years and free of cardiovascular disease were recruited from GP age sex registers in Lanark-



kashireu, Glasgou i Edinburghu u Škotskoj te je na njima proveden probir pomoću ABI. 3.350 ispitanika s niskim vrijednostima ABI ( $=0.95$ ) je uključeno u studiju te su randomizirani na 100 mg želučanootporne ASK ili odgovarajuću dozu placeba. Uzorak od 3.350 je dao 80% snagu pri statističkoj značajnosti od 5% (dvostranoj) u registriranju smanjenja udjela pacijenata koji su imali bar jedan primarni ishod s 12% na placebo na 9% u skupini na ASK.

Ispitanici su klinički praćeni nakon tri mjeseca i po godini od uključanja. Kasnije praćenje u prosječnom trajanju od 8,2 godine je bilo u godišnjem intervalu telefonski uz pismo svakih šest mjeseci. Kontakt je održan s 95% preživjelih. U 5. godini 2.557 ispitanika (85% preživjelih) je detaljno klinički pregledano. Kardiovaskularne epizode i smrti su također utvrđene preko potvrda liječnika opće medicine, pregleda bolničke otpusne dokumentacije u Škotskoj koristeći vezu s arhivima i označavajući smrti u Središnjem registru državne zdravstvene mreže (NHS). Odbor za ishode je dao potvrdu analizirajući medicinske zapise i potvrde o smrti.

Primarni ishod je bio složen od zbroja početnih koronarnih epizoda sa smrtnim i bez smrtnog ishoda, moždanog udara ili revascularizacije. Dva sekundarna krajnja ishoda su bila (1) sve početne vaskularne epizode definirane kao sastavni dijelovi primarnog ishoda ili angina intermitentna klaudikacija ili tranzitorna ishemijska ataka i (2) ukupna smrtnost.

Ukupno 357 sudionika je doživjelo primarni ishod (13,5 na 1.000 osoba godišnje; 95% CI 12.2-15.0). Nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina na ASK ili placebo (181 prema 176; hazard ratio [HR] 1.03; 95% CI 0.84-1.27). Vaskularne epizode koje se sastoje od sekundarnog ishoda nastupile su kod 578 ispitanika (22,8 na 1.000 osoba godišnje; 95% CI 21.0-24.8) te nije bilo statistički značajne razlike između skupina na ASK ili placebo (288 prema 290 epizoda; HR 1.00; 95% CI 0.85-1.17). Ukupna smrtnost u obje skupine je bila slična (176 nasuprot 186 smrti; HR 0.95; 95% CI 0.77-1.16). Početna epizoda značajnog krvarenja koje je zahtjevalo hospitalizaciju nastupila je kod 34 (2%) iz skupine ASK i 20 (1,2%) na placebo (HR 1.71; 95% CI 0.99-2.97).

Rezultati ove studije ne podržavaju rutinsko korištenje ASK u prevenciji vaskularnih epizoda u kontekstu probira pomoću ABI u općoj populaciji.

**Discussant / Diskutant:** Carlo Patrono, Italy / Italija

## Izvešće

Niska vrijednost pedobrahijalnog indeksa (ABI) ukazuje na perifernu aterosklerozu donjih ekstremiteta i povišeni rizik kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja. Neka smjernice, u odsutnosti izravnih dokaza temeljenih na direktnim ispitivanjima, preporučaju antitrombotičnu profilaksu za asimptomatske pojedince s niskim vrijednostima ABI. Cilj AAA studije je određivanje učinkovitosti i sigurnosti niskih doza acetilsalicilne kiseline (ASK) kod prevencije velikih vaskularnih događaja kod pacijenata bez vaskularne bolesti no uz asimptomatsku aterosklerozu s vrijednostima ABI  $<0.95$ .

Primarni ishod studije je bio mješavina početnih koronarnih epizoda sa smrtnim i bez smrtnog ishoda te mož-

shire, Glasgow and Edinburgh in Scotland and had an ABI screening test. 3350 with a low ABI ( $=0.95$ ) were entered into the trial and randomised to 100mg enteric coated aspirin or matching placebo. The sample size of 3350 gave 80% power at 5% significance level (2 sided) to detect a reduction in the proportion of patients with at least one primary endpoint from 12% on placebo to 9% on aspirin.

Subjects entered into the trial had a clinic follow up visit at 3 months and 1 year. Subsequent follow up for a mean of 8.2 years was annually by telephone with an intervening 6 monthly letter. Contact has been maintained with 95% of survivors. At 5 years, 2557 subjects (85% of survivors) had a detailed clinical follow up examination. Cardiovascular events and deaths have also been ascertained by flagging of GP notes, review of hospital discharges in Scotland using record linkage, and flagging of deaths at NHS Central Registry. The Outcome Events Committee provided confirmation of events by review of medical records and death certificates.

The primary endpoint was a composite of initial fatal or nonfatal coronary event or stroke or revascularisation. The two secondary endpoints were (1) all initial vascular events defined as a composite of a primary endpoint event or angina, intermittent claudication or transient ischaemic attack; and (2) all cause mortality.

A total of 357 participants had a primary endpoint event (13\*5 per 1000 person years, 95%CI 12.2 to 15.0). No statistically significant difference was found between those allocated to aspirin or placebo (181 v 176 events) (hazard ratio [HR] 1.03, 95% CI 0.84 to 1.27). A vascular event comprising the secondary endpoint occurred in 578 participants (22.8 per 1000 person years, 95% CI 21.0 to 24.8) and no statistically significant difference was found between the aspirin and placebo groups (288 v 290 events) (HR 1.00, 95% CI 0.85 to 1.17). All cause mortality was similar in both groups (176 v 186 deaths) (HR 0.95 95% CI 0.77 to 1.16). An initial event of major haemorrhage requiring admission to hospital occurred in 34 (2%) of participants in the aspirin group and 20 (1.2%) in the placebo group. (HR 1.71, 95% CI 0.99 to 2.97).

These findings do not support the routine use of aspirin for the prevention of vascular events in the context of ABI screening in the general population.

## Report

A low ankle brachial index (ABI) indicates peripheral atherosclerosis in the legs and an increased risk of cardiovascular and cerebrovascular events. Some guidelines recommend antiplatelet prophylaxis for asymptomatic individuals with a low ABI, in the absence of direct trial evidence. The aim of the AAA trial was to determine the efficacy and safety of low-dose aspirin in preventing major vascular events in subjects with no history of vascular disease but with asymptomatic atherosclerosis as indicated by an ABI  $<0.95$ .

The primary end-point of the study was a composite of initial fatal or non fatal coronary event or stroke or revascularization. The trial was powered to detect a 25% pro-



danog udara ili revaskularizacije. Istraživanje je provedeno za određivanje 25% smanjenja rizika za velike vaskularne događaje. Nakon probira pomoću ABI, 3.350 muškaraca i žena (oko 70%) u dobi od 50 do 75 godina (srednja dob 62) je nasumično randomizirano na 100 mg želučano-otporne ASK jednom dnevno ili placebo. Srednje trajanje praćenja je bilo 8,2 godine. Na kraju istraživanja za 60% ispitanika je procijenjeno da se pridržavalo protokola liječenja tijekom godina praćenja.

Ukupno 357 ispitanika je imalo jednu ili više potvrđenih epizoda s primarnim ishodom, rezultirajući incidencijom od 1,4 na 100 osoba godišnje. Nije pronađena statistički značajna razlika između skupina na ASK i placebo (181 prema 176 epizoda; HR 1.03; 95% CI 0.84-1.27). Ukupna smrtnost je bila slična u obje skupine. Početna epizoda značajnog krvarenja koje je zahtjevalo hospitalizaciju nastupila je kod 34 (2%) ispitanika iz skupine na ASK i 20 (1,2%) na placebo (HR 1.71; 95% CI 0.99- 2.97).

Kako ove naočigled negativne nalaze interpretirati u kontekstu nedavne Antithrombotic Trialists' (ATT) kolaborativne meta-analize koja je uključila studije s ASK? U 6 studija primarne prevencije između 95.000 pojedinaca s niskim prosječnim rizikom, uzimanje ASK rezultiralo je proporcionalnim smanjenjem ozbiljnih vaskularnih epizoda od 12%, većinom zbog smanjenja, za oko petinu, smrtnog ishoda od infarkta miokarda. Neto učinak na moždani udar nije bio statistički značajan te nije bilo značajnih razlika u vaskularnom mortalitetu. Primjena ASK je povisila učestalost velikih gastrointestinalnih i ekstrakranijskih krvarenja za oko 50%.

Ako je istinski učinak aspirina kod ljudi s asimptomatskom aterosklerozom bio smanjenje rizika za 12% (prema ATT meta-analizi), onda bi veličina uzorka AAA studije trebala biti oko 4 puta veća kako bi se postigla namjeravana statistička snaga. Za svaki ishod je postojalo znatno preklapanje između AAA i primarnih rezultata prevencije ATT, stoga izostanak snage (pojačan relativno slabom suradnjom pacijenata) čini se daje razumno objašnjenje za nalaze AAA studije. Zapravo ažurirana meta-analiza koja je uključila velike vaskularne događaje iz AAA studije ne predstavlja definitivni dokaz heterogenosti između AAA i ostalih šest studija u bilo kojoj pojedinačnoj točki (ATT Collaboration, neobjavljeno).

Druga objašnjenja mogu pomoći pri interpretaciji rezultata AAA studije. Stoga se sugerira da prisutnost periferne arterijske bolesti (PAD), bilo simptomatske ili asimptomatske, može aktivaciju trombocita učiniti još ovisnijom o ADP-u nego oslobađanju TXA<sub>2</sub>. Štoviše, ubrzana izmjena trombocita povezana s PAD-om je možda odgovorna za brže obnavljanje neacetiliranog trombocita COX-1 zbog čega se umanjuje učinak dnevne primjene niskih doza ASK. Dok dodatne informacije ne budu dostupne, možda će najpouzdanija procjena učinka ASK na određene vaskularne ishode u osoba s asimptomatskom aterosklerozom doći od ažurirane ATT meta-analize.

portional risk reduction in major vascular events. After ABI screening, 3350 men and women (about 70%) aged 50 to 75 years (mean age, 62 yr) were allocated randomly to enteric coated aspirin 100 mg once daily or placebo. The mean duration of follow-up was 8.2 years. Overall, participants were assessed as compliant with the study medication for 60% of participant years of follow-up.

A total of 357 subjects had one or more validated primary endpoint events, resulting in an incidence of 1.4 per 100 person years. No statistically significant difference was found between the aspirin and placebo groups (181 vs 176 events, HR 1.03, 95%CI 0.84 to 1.27). All cause mortality was similar in both groups. An initial event of major

bleeding requiring hospital admission occurred in 34 (2%) of participants in the aspirin group and 20 (1.2%) in the placebo group (HR 1.71, 95%CI 0.99 to 2.97).

How are these apparently negative findings to be interpreted in the light of the recent Antithrombotic Trialists' (ATT) collaborative meta-analysis of aspirin trials? In the 6 primary prevention trials among 95000 individuals at low average risk, aspirin allocation yielded a 12% proportional reduction in serious vascular events, due mainly to a reduction of about a fifth in non fatal myocardial infarction. The net effect on stroke was not significant and vascular mortality did not differ significantly. Aspirin allocation increased major gastrointestinal and extracranial bleeds by about 50%.

If the true effect of aspirin in people with asymptomatic atherosclerosis was a 12% reduction in risk (as in the ATT meta-analysis), then the sample size of the AAA trial would have had to be about 4 times larger to achieve the intended statistical power. For each outcome, there was substantial overlap between the AAA and ATT primary prevention results, so lack of power (amplified by relatively poor compliance) does seem to provide a reasonable explanation for the AAA null findings. In fact, an updated meta-analysis that includes the major vascular events from the AAA trial does not indicate any definite evidence of heterogeneity between the AAA and the other 6 trials for any single endpoint (ATT Collaboration, unpublished).

Other explanations may help interpreting the AAA results. Thus, it has been suggested that the presence of peripheral arterial disease (PAD), whether symptomatic or asymptomatic, may render platelet activation more critically dependent on ADP than TXA<sub>2</sub> release. Moreover, accelerated platelet turn-over associated with PAD may be responsible for faster renewal of unacetylated platelet COX-1, thereby blunting the antiplatelet effect of low-dose aspirin given once daily. Until additional information is available, perhaps the most reliable estimate of aspirin effects on particular vascular outcomes in people with asymptomatic atherosclerosis may be derived from the updated ATT meta-analysis.



## Usporedba ticagrelora, prvog reverzibilnog oralnog antagonista receptora P2Y12, s klopidogrelom u pacijenata s akutnim koronarnim sindromima: rezultati studije PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO)

## Comparison of Ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: results of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial

**Authors / Autori:** Lars Wallentin, Richard C. Becker, Andrzej Budaj, Christopher P Cannon, Håkan Emanuelsson, Claes Held, Jay Horrow, Steen Husted, Stefan James, Hugo Katus, Kenneth M Mahaffey, Benjamin M Scirica, Allan Skene, Philippe Gabriel Steg, Robert F. Storey, and Robert A. Harrington for the PLATO investigators

**Presenter / Predavač:** Lars Wallentin, Sweden / Švedska

### Sažetak

Trenutno važeće kliničke smjernice za pacijente s akutnim koronarnim sindromom (ACS) preporučaju dvojni antitrombotičnu terapiju s acetilsalicilnom kiselinom (ASK) i klopidogrelom. Učinkovitost klopidogrela je ograničena sporom i promjenjivom transformacijom predlijeka na aktivni metabolit, umjerenom i promjenjivom inhibicijom trombocita, povećanim rizikom krvarenja te povećanim rizikom tromboze stenta i infarkta miokarda (IM) kod pacijenata koji imaju slabiji odgovor na lijek. Ticagrelor je oralni, reverzni, izravno djelujući P2Y12-inhibitor koji pruža bržu i jaču inhibiciju trombocita od klopidogrela.

Studija PLATO bila je multicentrična, dvostruko-slijepa, randomizirana studija, koja je uspoređivala liječenje s ticagrelorom (početna doza od 180 mg, potom 90 mg dva puta dnevno) s liječenjem s klopidogrelom (početna doza od 300 do 600 mg, potom 75 mg dnevno) u prevenciji kardiovaskularnih događaja. Uključili smo 18.624 pacijenta od kojih je 38% imalo ACS praćen ST-elevacijom predviđen za liječenje primarnom perkutanom koronarnom intervencijom, a 62% je imalo ACS bez ST-elevacije kod kojeg je bilo predviđeno invazivno ili farmakološko liječenje. Prije randomizacije 94% ispitanika je bilo na ASK, a 46% na klopidogrelu. Pacijenti su liječeni prosječno 278 dana (minimalno 6, a maksimalno 12 mjeseci). Praćenje je završeno kod 99,97% pacijenata, a kod samo pet ispitanika praćenje nije dovršeno.

Primarni složeni ishod, sastavljen od smrti uzrokovane vaskularnim uzrocima, IM i moždanog udara, smanjen je sa 11,7% na 9,8% (hazard ratio 0.84; 95% CI 0.77-0.92;  $P < 0.001$ ). Kod predefiniranog hijerarhijskog ispitivanja sekundarnih ishoda registrirano je smanjenje složenog ishoda od ukupne smrtnosti, IM i moždanog udara sa 12,3% na 10,2% ( $P = 0.0001$ ), smrti uzrokovane vaskularnim uzrocima, IM, moždanog udara, značajne povratne ishemijske, tranzitorne ishemijske atake i ostalih arterijskih trombotičnih epizoda sa 16,7% na 14,6% ( $P < 0.001$ ), isključivo od IM sa 6,9% na 5,8% ( $P = 0.005$ ) i smrti uzrokovane vaskularnim uzrocima sa 5,1% na 4,0% ( $P = 0.001$ ). Ukupna smrtnost je smanjena sa 5,9% na 4,5%, ( $P < 0.001$ ). Nije bilo razlike u učestalosti značajnih krvarenja (11,6% prema 11,2%;  $P = 0.434$ ), no registrirana je veća pojavnost velikih krvarenja koja nisu bila povezana s aortokoronarnim premoštenjem (4,5% prema 3,8%;  $p = 0.026$ ). Epizode zaduhe su bile učestalije kod primjene ticagrelora (14,2%) nego klopidogrela (9,2%), što je dovelo do prekida liječe-

### Abstract

Current clinical practice guidelines for patients with acute coronary syndrome recommend dual antiplatelet treatment with aspirin and clopidogrel. The efficacy of clopidogrel is hampered by slow and variable transformation of the prodrug to the active metabolite, modest and variable platelet inhibition, increased risk of bleeding and increased risk of stent thrombosis and myocardial infarction in poor responders. Ticagrelor is an oral reversible direct acting P2Y12-inhibitor providing a faster and larger platelet inhibition than clopidogrel.

The PLATO trial was a multicenter double-blind randomized trial, comparing treatment with ticagrelor (180 mg loading dose followed by 90 mg twice daily) to treatment with clopidogrel (300 to 600 mg loading dose followed by 75 mg daily) for prevention of cardiovascular events. We included 18,624 patients admitted either with ST-elevation ACS intended for primary PCI (38%) or with non-ST-elevation ACS intended for an invasive or medical approach (62%). Prior to randomization 94% were treated with aspirin; 46% with clopidogrel. The patients were treated for an average of 278 days (minimum 6 and maximum 12 months). The follow-up was complete in 99.97% with only 5 patients lost to follow-up.

The primary composite of death from vascular causes (CV) death, myocardial infarction (MI) and stroke was reduced from 11.7% to 9.8% (hazard ratio, 0.84; 95% confidence interval [CI], 0.77 to 0.92;  $P < 0.001$ ). In the pre-defined hierarchical testing of secondary endpoints there were reductions of the composites of total death, MI and stroke from 12.3% to 10.2% ( $P = 0.0001$ ), CV-death, MI, stroke, severe recurrent, recurrent ischemia, transient ischemic attack (TIA) and other arterial thrombotic events from 16.7% to 14.6% ( $P < 0.001$ ), MI alone from 6.9% to 5.8% ( $P = 0.005$ ) and CV-death from 5.1% to 4.0% ( $P = 0.001$ ). Total mortality was reduced from 5.9% to 4.5%, ( $P < 0.001$ ). There was no difference in total major bleeding, 11.6% vs. 11.2% ( $P = 0.434$ ), but higher occurrence of non-CABG related major bleeding 4.5% vs. 3.8% ( $p = 0.026$ ). Episodes of dyspnoea were more common with ticagrelor, 14.2%, than clopidogrel, 9.2%, which led to discontinuation of treatment in respectively 1.0% and 0.3%. There was no difference in other important side effects.



nja kod 1,0% odnosno 0,3% ispitanika. Nije bilo razlike u učestalosti ostalih važnih nuspojava.

Liječenje ticagrelorom umjesto klopidogrelom u širokom spektru pacijenata s ACS pruža klinički značajno smanjenje smrtnosti i IM, bez povećanog rizika velikih krvarenja, ali uz porast učestalosti krvarenja koja nisu vezana za intervencijski postupak.

**Discussant / Diskutant:** Steen Dalby Kristensen, Denmark / Danska

## Izvješće

Novi reverzibilni oralni antagonist receptora P2Y<sub>12</sub>, ticagrelor, bio je uspoređen s "klasičnim" ireverzibilnim P2Y<sub>12</sub> blokatorom klopidogrelom kod 18.264 pacijenta s akutnim koronarnim sindromima (ACS) u opsežnoj skupini ispitanika s infarktom miokarda (IM) bez i sa ST-elevacijom. Ticagrelor je bio superioran u usporedbi s klopidogrelom u prevenciji kombiniranog ishoda kardiovaskularne smrti, IM, moždanog udara, bez znatnog povećanja učestalosti velikih krvarenja. Također, znatno je smanjena kardiovaskularna smrtnost, ukupna smrtnost i učestalost tromboze stenta. U skupini na ticagreloru registriran je povećan rizik od krvarenja koja nisu povezana s postupkom. Ticagrelor ima potencijal poboljšanja prognoze kod pacijenata s ACS.

Treba pohvaliti istraživače za ovu dobro osmišljenu i lijepo provedenu ključnu studiju. Ukupno gledano, liječeći 54 pacijenta u trajanju od jedne godine s ticagrelorom umjesto klopidogrelom, sprječava se jedna epizoda kardiovaskularne smrti, IM ili moždanog udara.

**Infarkt miokarda i krvarenje:** Autori su koristili novu globalnu definiciju IM, a koncept studije je već prethodno opisan (S James *et al.* Am Heart J 2009;157:599-605.). U studiji PLATO korištena je nova definicija krvarenja. Ova definicija se čini primjerenom i jednako dobrom, kao i postojećih 8 do 10 definicija krvarenja koje su korištene u prethodnim studijama. Između dvije skupine ispitanika u studiji PLATO nije registrirana značajna razlika u TIMI velikim krvarenjima. Međutim, u skupini na ticagreloru registriran je povišen rizik krvarenja koja nisu uzrokovana aortokoronarnim premoštenjem (CABG), dok nije bilo razlike u učestalosti krvarenja koja su povezana s CABG. Pacijenti s aktivnim krvarenjem, anamnestičkim podatcima o krvarenju ili teškom anemijom su isključeni iz studije te bi stoga sigurnosni profil ticagrelora za krvarenje također trebalo testirati u svakodnevnih pacijenata s ACS.

Jedna od glavnih prednosti reverzibilne inhibicije P2Y<sub>12</sub> je svakako mogućnost smanjenja učestalosti krvarenja tijekom operacije. Stoga nije iznenađujuće da ticagrelor nije povezan s povišenom učestalosti krvarenja povezanih s CABG.

**Doziranje i trajanje:** Doza ticagrelora je odabrana prema studijama faze 2 (DISPERSE i DISPERSE-2), a klopidogrel je doziran sukladno smjernicama. Uključenje pacijenata s već započetom primjenom klopidogrela u studiju je primjereno, budući da se radi o stvarnim uvjetima, pa će stoga dodatna analiza ovih pacijenata dati korisne informacije. Pacijenti su uključeni unutar 24 sata od nastupa ACS. U ovoj fazi je rizik od epizoda visok te stoga postoji sklonost brzom nastupanju snažne inhibicije trombocita koju omogućuje ticagrelor.

Smjernice Europskog kardiološkog društva u pacijenata s ACS preporučaju dvostruku antitrombocitnu terapiju u

## Report

Treatment with ticagrelor instead of clopidogrel in a broad spectrum of patients with acute coronary syndrome provides a clinically important reduction in mortality and myocardial infarction without an increase in total major bleeding, but with a rise in non-procedure related bleeding.

The new reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, ticagrelor, was compared to the "classic" irreversible P2Y<sub>12</sub> blocker clopidogrel in 18,264 patients with acute coronary syndromes (ACS) comprising a broad population with non-ST- or ST-elevation myocardial infarction (MI). Ticagrelor was superior to clopidogrel in terms of preventing the combination of cardiovascular death/ M I/stroke without causing a significant increase in major bleedings. Also, cardiovascular mortality, total mortality and the incidence of stent thrombosis were significantly reduced. There was an increased risk of non-procedure-related bleedings in the ticagrelor group. Ticagrelor has the potential to improve prognosis in patients with ACS.

The investigators should be congratulated for this well-designed and nicely conducted landmark study. Overall, treating 54 patients for one year with ticagrelor instead of clopidogrel prevented one event of cardiovascular death, MI or stroke.

**MI and bleeding:** The authors used the new global MI definition and the trial design has been described previously (S James *et al.* Am Heart J 2009; 157: 599-605.). A new definition of bleedings was used in PLATO. This definition seems appropriate and as good as the other 8-10 bleeding definitions that have been used in previous trials. There was no significant difference in PLATO or TIMI major bleedings between the two groups. However, there was an increased risk of non-CABG bleedings in the ticagrelor group, whereas the incidence of CABG-related bleedings did not differ. Patients with active bleeding, a bleeding history or severe anemia were excluded from the study, and therefore the bleeding profile of ticagrelor should also be tested in 'real' world ACS patients.

One of the major advantages of a reversible inhibition of P2Y<sub>12</sub> is indeed the possibility of reducing bleeding during surgery, and therefore it is not surprising that ticagrelor was not associated with an increased incidence of CABG related bleeds.

**Dosing and duration:** The dose of ticagrelor was chosen according to phase 2 trials (DISPERSE and DISPERSE-2) and clopidogrel was dosed according to guidelines. The inclusion of non-naive clopidogrel patients in the study is appropriate as this is the real world, and because sub-analysis on these patients might provide useful information. Patients were included within the first 24 hours of ACS. In this phase, the risk of events is high, thus perhaps favouring the fast onset of strong platelet inhibition obtained with ticagrelor.

The ESC Guidelines recommend dual anti-platelet therapy for 12 months in ACS. In PLATO, duration of treatment was 6 to 12 months. There was a significantly lower inci-



trajanju od 12 mjeseci. U studiji PLATO trajanje liječenja iznosilo je 6 do 12 mjeseci. Učestalost ishemijskih epizoda kod skupine na ticagreloru bila je značajno niža unutar prvih 30 dana i također u razdoblju od 1 do 12 mjeseci. Trenutno nema dokaza koji bi kod ACS savjetovali dvostruku antitrombocitnu terapiju trajanja dulje od 12 mjeseci.

*Nuspojave i pridržavanje uputa od strane pacijenata:* Autori izvještavaju o povišenoj vrijednosti mokraćne kiseline te povišenoj učestalosti zaduhe i bradiaritmije kod skupine koja je liječena ticagrelorom. Neke nuspojave ticagrelora su opisane u studijama faze 2 te su očekivane. Čini se da nije došlo do novih ozbiljnih nuspojava, a samo u nekoliko pacijenata zbog nuspojava se prekinulo liječenje ticagrelorom. Prerani prekid liječenja registrira se kod 23,4% pacijenata na ticagreloru i 21,5% pacijenata na klopidogrelu. Ticagrelor ne zahtjeva metaboličku aktivaciju, uzrokuje jaču inhibiciju trombocita i ima brži nastup djelovanja. Međutim, reverzno vezanje na receptore i poluživot od 12 sati uvjetuju doziranje dvaput dnevno, što bi moglo predstavljati problem za pacijente koji nisu skloni suradnji. Oko 83% pacijenata pridržavalo se uputa za liječenje u svakoj skupini. Implementacija ticagrelora bi mogla biti problematična kod pacijenata koji se u potpunosti ne pridržavaju načina doziranja lijeka, obzirom da nedostatna inhibicija trombocita povećava rizik tromboze stenta i drugih ishemijskih epizoda.

## Randomizirana studija s dabigatranom, oralnim direktnim inhibitorom trombina, u usporedbi s varfarinom kod 18.113 pacijenata s fibrilacijom atrijske i visokim rizikom za moždani udar

*Presenter / Predavač:* Stuart J Connolly, Canada / Kanada

### Sažetak

*Uvod:* Varfarin smanjuje učestalost moždanog udara kod fibrilacije atrijske (FA), no povećava učestalost krvarenja, što komplicira njegovu primjenu. Dabigatran je novi oralni direktni inhibitor trombina.

*Metode:* U studiji neinferiornosti 18.113 pacijenata s AF uz visok rizik moždanog udara naslijepo je randomizirano na fiksne doze dabigatrana od 110 mg ili 150 mg dva puta dnevno ili otvorenu, primjerenu dozu varfarina. Srednje trajanje praćenja iznosilo je 2,0 godine. Primarni ishod je bio moždani udar ili sistemski embolizam.

*Rezultati:* Stope primarnog ishoda iznosile su 1,69% godišnje na varfarinu nasuprot 1,53% godišnje na 110 mg dabigatrana (relativni rizik 0.91; 95% CI 0.74-1.1, p [neinferiornost]<0.001) i 1,11% godišnje na 150 mg dabigatrana (RR 0.66; 95% CI 0.53-0.82; p [superiornost]<0,001). Stope velikih krvarenja su bile 3,36% godišnje na varfarinu prema 2,71% godišnje na 110 mg dabigatrana (p=0,003) i 3,36% godišnje na 150 mg dabigatrana (p=0,31). Stope hemoragijskog moždanog udara su bile 0,38% godišnje na varfarinu prema 0,12% godišnje na 110 mg dabigatrana (p<0,001) i 0,10% godišnje na 150 mg dabigatrana

dence of ischaemic events in the ticagrelor group both within the first 30 days and also in the period from 1 to 12 months. There is currently no evidence to recommend dual anti-platelet therapy beyond 12 month in ACS.

*Side effects and compliance:* The authors report an increase in the levels of uric acid, and also an increased frequency of dyspnoea and brady-arrhythmias in the ticagrelor group. Some of the side effect have been described in phase 2 studies with ticagrelor and were expected. No severe new side effects seemed to occur and only few patients had to stop ticagrelor due to side effects. The study drugs were discontinued prematurely in 23.4 and 21.5% of the patients in the ticagrelor and the clopidogrel groups, respectively. Ticagrelor does not require metabolic activation, causes stronger platelet inhibition and has a fast onset of action. However, the reversible receptor binding and a 12 h half-life necessitate twice-daily dosing, which might be a problem in patients, who are not fully compliant. The investigators reported that compliance was approximately 83% in each group. Implementation of ticagrelor might be troublesome in patients, who are unable to fully adhere to the prescribed drug therapy, because insufficient platelet inhibition increases the risk of stent thrombosis and other ischaemic events.

## A randomized trial of dabigatran, a oral direct thrombin inhibitor, compared to warfarin in 18,113 patients with atrial fibrillation at high risk of stroke

### Abstract

*Background:* Warfarin reduces stroke in atrial fibrillation, but increases hemorrhage and is difficult to use. Dabigatran is a new oral direct thrombin inhibitor.

*Methods:* In a non-inferiority trial, 18,113 patients with atrial fibrillation at risk of stroke were randomized to blinded fixed doses of dabigatran 110 mg or 150 mg twice daily versus unblinded adjusted warfarin. Median follow-up was 2.0 years. The primary outcome was stroke or systemic embolism.

*Results:* Rates of the primary outcome were 1.69% per year on warfarin versus 1.53% per year on dabigatran 110 mg (relative risk 0.91, 95% confidence interval 0.74 to 1.11; p [non-inferiority]<0.001) and 1.11% per year on dabigatran 150 mg (relative risk 0.66, 95% confidence interval 0.53 to 0.82; p [superiority]<0.001). Rates of major hemorrhage were 3.36% per year on warfarin versus 2.71% per year on dabigatran 110 mg (p=0.003) and 3.36% per year on dabigatran 150 mg (p=0.31). Rates of hemorrhagic stroke were 0.38% per year on warfarin versus 0.12% per year on dabigatran 110 mg (p<0.001) and 0.10% per



( $p < 0,001$ ). Stope smrtnosti iznosile su 4,13% godišnje na varfarinu prema 3,74% godišnje na 110 mg dabigatrana ( $p = 0,13$ ) i 3,64% godišnje na 150 mg dabigatrana ( $p = 0,05$ ).

**Zaključci:** Kod pacijenata s FA, dabigatran u dozi od 110 mg je povezan sa sličnim stopama moždanog udara i sistemskog embolizma kao i varfarin, uz niže stope velikih krvarenja. Kod primjene dabigatrana od 150 mg registrirana je niža učestalost moždanog udara i sistemskih embolizama nego kod varfarina te slične stope velikih krvarenja.

## Klinička učinkovitost i sigurnost otamiksabana, intravenoznog, selektivnog inhibitora faktora Xa za liječenje akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije: rezultati SEPIA-ACS1 TIMI 42

**Authors / Autori:** Marc S. Sabatine on behalf of the SEPIA-ACS1 TIMI 42 Investigators

**Presenter / Predavač:** Marc Sabatine, United States of America / Sjedinjene Američke Države

### Sažetak

**Uvod:** Tijekom mnogo godina nefrakcionirani heparin (UFH) je predstavljao temelj antikoagulacijske terapije za pacijente s akutnim koronarnim sindromima bez ST-elevacije (NSTEMI ACS). Međutim, UFH ima mnoga ograničenja, uključujući nepredvidljivu farmakodinamsku aktivnost obzirom da je neizravni, neselektivni inhibitor čimbenika koagulacije. Nasuprot tome, otamiksaban predstavlja novi, sintetski, intravenozni, izravni, selektivni inhibitor faktora Xa s početnim poluvremenom života od 30 minuta i predvidljivom farmakodinamskom aktivnosti.

**Metode:** Unutar 24 sata od nastupa NSTEMI ACS-a (s povišenim biomarkerom nekroze ili devijacijom ST segmenta s planiranim intervencijskim liječenjem) dvostruko-slijepo smo randomizirali 3.241 pacijenta za liječenje s jednom od 5 doza otamiksabana (0,08 mg/kg bolus, nakon čega je slijedila infuzija od 0,035 do 0,175 mg/kg/h) ili UFH + inhibitor glikoproteina IIb/IIIa (GPI) eptifibatid (Identifikacijski broj kliničke studije: NCT00317395). Primarni ishod bio je sastavljen od ukupne smrtnosti, novog infarkta miokarda (IM), teške povratne ishemijske koja je zahtijevala hitnu revaskularizaciju ili potrebe za primjenom GPI do sedmog dana. Primarni sigurnosni ishodi su bili TIMI značajna i manja krvarenja nevezana s aortokoronarnim premoštenjem (CABG). Liječenje ispitanika najnižom dozom lijeka je zaustavljena prerano po preporuci *Data Safety Monitoring Committee* zbog nedostatnog antikoagulantnog učinka, a preostale skupine ispitanika su ispitivane do planiranog kraja studije.

**Rezultati:** Srednja dob ispitanika je iznosila 61 godina, a 31% su bile žene. Ukupno 99% je podvrgnuto angiografiji, 63% perkutanoj koronarnoj intervenciji, a 4% je podvrgnuto CABG; 98% je liječeno acetilsalicilnom kiselinom, a 98% klopidogrelom. Učestalost primarnih ishoda učinkovitosti i sigurnosti su prikazane na **slici**. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti primarnih ishoda

year on dabigatran 150 mg ( $p < 0,001$ ). Mortality rates were 4.13% per year on warfarin versus 3.74% per year on dabigatran 110 mg ( $p = 0,13$ ) and 3.64% per year on dabigatran 150 mg ( $p = 0,05$ ).

**Conclusions:** In patients with atrial fibrillation, dabigatran 110 mg was associated with similar rates of stroke and systemic embolism to warfarin, and lower rates of major hemorrhage. Dabigatran 150 mg was associated with lower rates of stroke and systemic embolism than warfarin, and similar rates of major hemorrhage.

## Clinical Efficacy and Safety of Otamixaban, an Intravenous, Selective Factor Xa Inhibitor for the Treatment of Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Results of SEPIA-ACS1 TIMI 42

### Abstract

**Background:** For many years, unfractionated heparin (UFH) has been the cornerstone of anticoagulant therapy for patients presenting with a non-ST-elevation acute coronary syndromes (NSTEMI ACS). However, UFH has numerous limitations, including being an indirect, non-selective inhibitor of coagulation factors with unpredictable pharmacodynamic activity. In contrast, otamixaban is a novel, synthetic, intravenous, direct, selective inhibitor of Factor Xa with an initial half life of 30 minutes and predictable pharmacodynamic activity.

**Methods:** We randomized 3241 patients within 24 hours of presentation of a NSTEMI ACS (with either an elevated biomarker of necrosis or ST segment deviation and in whom an invasive strategy was planned) to receive double-blinded treatment with one of 5 doses of otamixaban (0.08 mg/kg bolus followed by infusions ranging from 0.035 to 0.175 mg/kg/hr) or UFH + the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor (GPI) eptifibatide ([ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) unique identifier: NCT00317395). The primary efficacy endpoint was the composite of all-cause death, new myocardial infarction, severe recurrent ischemia requiring urgent revascularization, or bailout use of a GPI through day 7. The primary safety endpoint was TIMI major or minor bleeding unrelated to CABG. Dose arm 1 (lowest dose) was stopped early at the recommendation of the *Data Safety Monitoring Committee* due to inadequate anticoagulation; the remaining dose arms enrolled to scheduled completion.

**Results:** The mean age of subjects was 61 years and 31% were female. A total of 99% underwent angiography, 63% underwent PCI, and 4% underwent CABG; 98% were treated with aspirin and 98% with clopidogrel. The rate of the primary efficacy and safety endpoints are shown in the **Figure**. There was no statistically significant difference in the rate of the primary efficacy endpoint across the otamix-



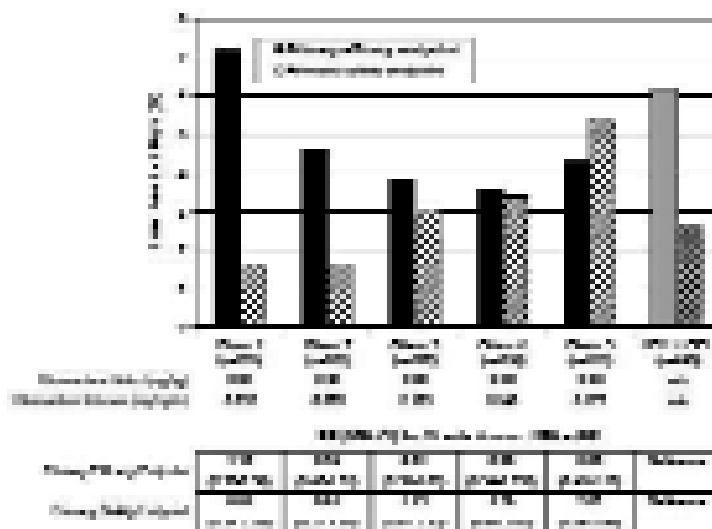


učinkovitosti u svim skupinama koje su primale otamiksaban. Međutim, u svim skupinama koje su primale otamiksaban, izuzev skupine s najnižom dozom, procjena primarnog ishoda učinkovitosti je prednost davala otamiksabanu u usporedbi s UFH + GPI. Pri srednjim dozama (skupina 3, doza 0,105 mg/kg/h i skupina 4, doza 0,140 mg/kg/h) liječenje otamiksabanom rezultira oko 40% smanjenjem primarnog ishoda učinkovitosti (RR 0.61; 95% CI 0.36-1.02 i RR 0.58; 95% CI 0.34-0.996) te otprilike 45% smanjenjem smrti ili MI (RR 0.52; 95% CI 0.28-0.98 i RR 0.56, 95% CI 0.30-1.03). Došlo je do znatnog odgovora na primjenjenu dozu što se tiče primarnog ishoda sigurnosti između svih 5 skupina koje su primale otamiksaban (P=0,0003), no stope u skupinama za doziranje 3 i 4 (3,1-3,4%) nisu bile znatno više nego pri korištenju UFH + GPI (2,7%).

**Zaključak:** Otamiksaban je novi, sintetički, izravni, selektivni inhibitor faktora Xa koji u srednjim dozama kod pacijenata s NSTE ACS može biti povezan do 40% nižim rizikom ishemijskih epizoda, uz sličan rizik krvarenja kao kod UFH + GPI. Ovi podaci ohrabruju daljnje studije otamiksabana kod pacijenata s NSTE ACS.

aban arms. However, in all of the otamixaban arms except dose arm 1, the point estimate for the primary efficacy endpoint favored otamixaban over UFH + GPI. Specifically, at intermediate doses (dose arm 3, 0.105 mg/kg/hr and dose arm 4, 0.140 mg/kg/hr) treatment with otamixaban resulted in approximately 40% reductions in the primary efficacy endpoint (RR 0.61, 95% CI 0.36-1.02 and RR 0.58, 95% CI 0.34-0.996, respectively) and approximately 45% reductions in death or MI (RR 0.52, 95% CI 0.28-0.98 and RR 0.56, 95% CI 0.30-1.03, respectively) as compared with UFH + GPI. There was a significant dose response in terms of the primary safety endpoint among the 5 otamixaban arms (P=0.0003), but the rate in otamixaban dose arms 3 & 4 (3.1-3.4%) were not significantly higher than the rate with UFH + GPI (2.7%).

**Conclusion:** Otamixaban is a novel, synthetic, direct, selective inhibitor of Factor Xa that, at intermediate doses in patients presenting with NSTE ACS, may be associated with as much as a 40% lower risk of ischemic events and a comparable risk of bleeding compared with UFH + GPI. These data are encouraging for additional studies of otamixaban in patients with NSTE ACS.



**Discussant / Diskutant:** Harvey White, New Zealand / Novi Zeland

**Izvešće**

**S**EPiA-ACS1 TIMI 42 (Study to Evaluate the Pharmacodynamics, the Safety and Tolerability, and the Pharmacokinetics of Several Intravenous Regimens of the Factor Xa Inhibitor Otamixaban (XRP0673), in Comparison to Intravenous Unfractionated Heparin-Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction) je vrlo dobro provedena studija. U njoj je uspoređivano djelovanje otamiksabana, kratko djelujućeg intravenoznog izravnog inhibitora faktora Xa s poluzivotom od oko 3 sata, s nefrakcioniranim heparinom (UFH) zajedno s eptifibatidom kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije (NSTE ACS). Studija je identificirala mogućnost za smanjenje ishemijskih epizoda s otamiksabanom, ali je također i ukazala na mogućnost učestalijeg krvarenja.

**Report**

**T**he SEPIA-ACS1 TIMI 42 (Study to Evaluate the Pharmacodynamics, the Safety and Tolerability, and the Pharmacokinetics of Several Intravenous Regimens of the Factor Xa Inhibitor Otamixaban (XRP0673), in Comparison to Intravenous Unfractionated Heparin-Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial is a well performed trial. It tested otamixaban which is a short acting intravenous direct factor Xa inhibitor with a half life of about 3 hours compared to unfractionated heparin (UFH) plus eptifibatide in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTE ACS). The trial identified a signal for reduction in ischaemic events with otamixaban but also a signal associated with increased bleeding. This



Ovo je važna studija s visokom stopom angiografije (98%) i lijekova prema preporukama iz smjernica. Studija je na 3.241 ispitaniku s NSTEMI ACS istraživala djelovanje pojedinih doza, nakon čega je uslijedilo istraživanje na 947 pacijenata koji su podvrgnuti hitnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (SEPIA PCI studija).

Ovo treba usporediti s prethodnim razdobljem kad je ispitivan mali broj pacijenata kako bi odabrali dozu za fazu III studije, primjerice u GUSTO 1 testirano je <100 pacijenata s kombinacijom streptokinaze/TPA, a u GUSTO IIa <50 pacijenata je testirano s dozom hirudina koja je procijenjivana u GUSTO IIa.

Pacijenti uključeni u SEPIA-ACS1 imali su visok rizik od ishemije (57% sa ST devijacijom >0,1mV u skupini UFH + eptifibatid, 79% ispitanika u istoj skupini s povišenim vrijednostima biomarkera) te su bili podvrgnuti ranoj invazivnoj strategiji liječenja. Primarni ishod je bio složen od smrtnih ishoda, infarkta miokarda, hitne revaskularizacije i dugotrajne primjene IIb/IIIa antagonista (GPI) zbog ishemijskog ili trombotičkog ishoda.

Testirano je pet doza otamixabana (0,08 mg/kg kao bolus nakon čega je uslijedila infuzija od 0,035, 0,070, 0,105, 0,140 ili 0,175 mg/kg/h) ili kontrolna skupina s UFH + eptifibatid u jednom bolusu (radije nego u dva bolusa) 180 ug/kg i infuzija u trajanju d 18-24 sata prema bubrežnoj funkciji. Ovo se razlikuje od dvostrukog bolusa 180ug/kg u razmaku od 10 minuta koji je korišten u studijama ESPIRT (*Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy*) i EARLY ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome*) te se ne bi trebalo očekivati postizanje blokade veće od 90% dostupnih receptora glikoproteina IIb/IIIa u više od 90% pacijenata.

Primarni sigurnosni ishodi su bili TIMI značajna ili manja krvarenja koja nisu bila povezana s aortokoronarnim premoštenjem (CABG). Ovo postavlja pitanje koju definiciju krvarenja bi trebalo koristiti? Postoji mnogo različitih definicija krvarenja koja imaju različita značenja, primjerice intrakranijsko krvarenje ima drugačije kliničko značenje nego sniženje vrijednosti hemoglobina. Tijekom kojeg vremenskog razdoblja bi trebali bilježiti informacije o krvarenju? Možda bi to kod PCI-a trebalo biti 96 sati s ključnom analizom 30-ti dan, ili pak 120 sati kod farmakološkog liječenja uz ključnu analizu 30-ti dan.

Također, postoji li prihvatljiva granica za veliko krvarenje? U EARLY ACS studiji su TIMI velika krvarenja kod primjene eptifibatida prije intervencije iznosila 2,6% nakon 120 sati, prema 1,8% kod pacijenata koji su eptifibatid dobili tek u laboratoriju za kateterizaciju. Jasno je da je potreban zajednički obrazac kako bi mogli uspoređivati studije. Također, postoji potreba za reverzibilnim agensima kako bi se krvarenje moglo zasutaviti.

Krvarenje je povezano s povećanim morbiditetom i mortalitetom (OASIS 5) te se čini razumnim testirati doze s manjom učestalošću krvarenja od kontrolne. Jasno je da se mnogo može postići zaustavljanjem manjih krvarenja, no za prihvaćanje doze lijeka za fazu III studije bi se možda trebali više usredotočiti na granicu neprihvatljivog krvarenja. Ova granica se može dobiti iz podataka o velikim krvarenjima te bi mogla biti oko razine od 2,6% kod primjene eptifibatida prije laboratorija za kateterizaciju, kao što je to bilo u studiji EARLY ACS-u.

Primarni ishod u SEPIA-ACS1 je uključivao važne trombotičke i netrombotičke proceduralne komplikacije za vri-

jevaći važan studij s visokom stopom angiografije (98%) i preporučenim lijekovima. Studija je bila veliki dozni studij na 3241 pacijentu s NSTEMI ACS nakon doznog studija na 947 pacijenata koji su podvrgnuti hitnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (SEPIA PCI studija).

Ovo treba usporediti s prethodnim razdobljem kad je ispitivan mali broj pacijenata kako bi odabrali dozu za fazu III studije, primjerice u GUSTO 1 <100 pacijenata je testirano s kombinacijom streptokinaze/TPA, a u GUSTO IIa <50 pacijenata je testirano s dozom hirudina koja je procijenjivana u GUSTO IIa.

Pacijenti uključeni u SEPIA-ACS1 bili su u visokom riziku za ishemiju (ST devijacija >0,1mV u skupini UFH plus eptifibatid 57%, povišen biomarker u skupini UFH plus eptifibatid 79%) i podvrgnuti planiranoj invazivnoj strategiji. Primarni ishod je bio složen od smrtnih ishoda, infarkta miokarda, hitne revaskularizacije i dugotrajne primjene IIb/IIIa antagonista (GPI) zbog ishemijskog ili trombotičkog ishoda.

Testirano je pet doza otamixabana (0,08 mg/kg bolus nakon čega je uslijedila infuzija od 0,035, 0,070, 0,105, 0,140, ili 0,175 mg/kg/h) ili kontrolna skupina s UFH plus eptifibatid u jednom bolusu (radije nego u dva bolusa) 180 ug/kg i infuzija u trajanju d 18-24 sata prema bubrežnoj funkciji. Ovo se razlikuje od dvostrukog bolusa 180ug/kg u razmaku od 10 minuta koji je korišten u studijama ESPIRT (*Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy*) i EARLY ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome*) te se ne bi trebalo očekivati postizanje blokade veće od 90% dostupnih receptora glikoproteina IIb/IIIa u više od 90% pacijenata.

Primarni sigurnosni ishodi su bili TIMI major or minor bleeding not related to CABG. This raises the question to what definition of bleeding should be used? There are many different definitions of bleeding. Also different bleeds have different meaning e.g.: intracranial haemorrhage has quite a different clinical meaning than a fall in haemoglobin. Over what time period should we capture the information about bleeding? Perhaps it should be 96 hours with PCI with a landmark analysis out to 30 days or 120 hours with medical treatment with a landmark analysis out to 30 days.

Također, postoji li prihvatljiva granica za veliko krvarenje? U EARLY ACS studiji su TIMI major bleeding with upstream eptifibatid 2.6% at 120 hours vs 1.8% for patients who received eptifibatid in the catheterisation laboratory. Clearly we need a common template to be available so trials can be compared? There is also a need to have reversible agents so that once present bleeding can be stopped.

Bleeding is associated with increased morbidity and mortality (OASIS 5) and it would seem reasonable to test a dose with decreased bleeding than control. Clearly there is much to be gained in capturing minor bleeding, but for selection of a drug dose to move into phase 3 trials, perhaps we should be more focused on what is a ceiling for unacceptable bleeding. This ceiling may be gleaned from major bleeding data and may be around the level of 2.6% with upstream eptifibatid as in EARLY ACS.

Primarni ishod u SEPIA-ACS1 uključivao je važne trombotičke i netrombotičke proceduralne komplikacije tijekom indeksnog PCI (uključujući abrupt or threatened closure, new intracoronary thrombus, side branch



jeme početne PCI (naglo ili prijeteće zatvaranje, novi intrakoronarni tromb, zatvaranje ogranka, distalna embolizacija, no-reflow fenomen, tromb unutar katetera ili prilijepljen na žicu vodilicu, koronarna disekcija sa smanjenim protokom, poteškoće u doseganju ili prolaženju lezija, neplanirano korištenje stenta, suboptimalni rezultati, koronarna perforacija (tamponada)).

Doze od 0,035mg/kg/hr su prerano obustavljene zbog kliničkih dokaza nedostatnog antikoagulantnog učinka. Primarni ishod je smanjen s 6,2% u skupini na kombinaciji UFH + eptifibatid na 4,6%, 3,8%, 3,6% i 4,3% (P trend=0.34). Za smrtni ishod i infarkt miokarda registrirano je slično smanjenje od oko 57% za 4 doze otamiksabana (2,8%, 2,6%, 2,7%, 2,8%) uspoređujući sa skupinom na UFH + eptifibatidu.

Učestalost primarnih sigurnosnih ishoda (većih i manjih TIMI krvarenja) u pet skupina na različitoj dozi otamiksabana iznosile su 1,6%, 1,6%, 3,1%, 3,4% i 5,4% (P trend=0,0001); stopa u kontrolnoj skupini iznosila je 2,7%. Pacijenti liječeni s 0,070mg/kg/h su imali tendenciju produžene primjene GPI; 1.99, (95% CI 0.73-5.44) dok je kod primjene viših doza otamiksabana bilo slično skupini UFH + eptifibatid.

Tijekom SEPIA-PCI je bilo osam kateterskih tromboza. Možda bi trebalo razmotriti dopunsku primjenu UFH kako bi se spriječila kontaktna tromboza s otamiksabanom kao i s neizravnim inhibitorom faktora X fondaparinuxom (OASIS 5, OASIS 6). Bilo bi interesantno saznati koliko je bilo novih slučajeva intrakoronarne tromboze, kateterske tromboze ili tromboze žice vodilice. Također bi se mogle pridobiti dodatne informacije vezane uz različite početne doze klopogrela za učinkovitost i za krvarenje te za etiologiju moždanih udara; jesu li neka bila intrakranijska krvarenja; tri moždana udara su nastupila kod doze od 0,105 mg/kg/hr i jedan kod doze od 0,07mg/kg/hr. Infarkt miokarda je bio dio složenog krajnjeg ishoda te su se koristile univerzalne definicije za infarkt i PCI, no ne i za CABG gdje je bilo potrebna samo elevacija biomarkera >5x ili nastanak novih Q valova (ne oboje), ili dokaz nove okluzije grafta ili koronarnih arterija. Univerzalna redefinicija infarkta preporuča da univerzalni obrazac bude dostupan uz različite definicije i granične vrijednosti za biomarkere, te se nadamo da će to biti dostupno *on line* kako bi mogli načiniti usporedbu s drugim studijama.

Istraživači studije SEPIA-ACS1 su predložili da "čini se da je 0,105-0,140mg/kg/hr otamiksabana najbolji raspon za daljnje studije kao zamjena za UFH + glikoprotein IIb/IIIa". Međutim, niža doza otamiksabana (0,07mg/kg/h) je imala sličnu učinkovitost na primarne ishode, kao i za smrtni ishod i infarkt miokarda. Također je imala najnižu učestalost krvarenja u usporedbi sa sljedeće dvije doze (52%, 47% niže za velika i manja krvarenja) i 59% niže od kontrolne; 1,6% nasuprot 2,7%. Važno je napomenuti da su TIMI velika krvarenja u skupini od 0,07mg/kg/hr također bila slična kontrolnoj skupini (1,8%) i 53%, 69% niža od sljedeće dvije više doze no došlo je do povećanja trombotičkih komplikacija i 2,2% (1,1% kontrolna) pri uporabi GPI u usporedbi s bivalirudinom u studiji ACUITY gdje je bilo 7% produžene primjene GPI. Međutim, ovo bi trebalo procijeniti s gledišta jesu li nastupili teški klinički neželjeni događaji.

I dalje postoji kontinuirana potreba za novim dokazima za ishemiju i krvarenje kod pacijenata s ACS. SEPIA-ACS1 daje nove informacije koje će omogućiti odabir primjenjenih doza za fazu III studije.

closure, distal embolization, no-reflow, thrombus in catheter or adherent to guidewire, coronary dissection with decreased flow, difficulty in reaching or crossing lesion, unplanned stent use, suboptimal results, coronary perforation (tamponade). The 0.035mg/kg/hr does was stopped because of clinical evidence of inadequate anticoagulation. The primary endpoint was reduced from 6.2% in the combined UFH plus eptifibatide arm 4.6%, 3.8%, 3.6% and 4.3% (P trend=0.34). For death and MI there was a similar approximately 57% reduction for the 4 doses of otamixaban (2.8%, 2.6%, 2.7%, 2.8%) compared with UFH plus eptifibatide.

Rates of the primary safety endpoint of TIMI major and minor bleeding across the 5 otamixaban dose were 1.6%, 1.6%, 3.1%, 3.4% and 5.4% (P trend=0.0001); the rate in the control arm was 2.7%. Patients treated with 0.070 mg/kg/hr tended to have higher rates of bailout glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs; 1.99, (95% CI 0.73-5.44). Whereas higher doses of otamixaban had similar use to that observed with UFH plus eptifibatide.

In SEPIA-PCI there were 8 catheter thromboses. Perhaps supplemental UFH should be considered to prevent contact thrombosis with otamixaban as with the indirect factor X inhibitor fondaparinux (OASIS 5, OASIS 6). It would be interesting to know how many cases of new intracoronary, catheter or guidewire thrombus occurred in the current trial. In addition further information could be provided in respect of different loading doses of clopidogrel for both efficacy and bleeding and for the etiology of strokes; were some of these intracranial haemorrhages; 3 strokes occurred in the 0.105mg/kg/hr dose and 1 in the 0.07mg/kg/hr dose. Myocardial infarction was part of the composite endpoint and used the universal definition for MI and PCI but not for CABG where only 5x elevation of biomarkers or new Q waves was required and not both or evidence of new graft or native coronary artery occlusion. The universal redefinition of MI recommended that a universal definition template be available with different definitions and cutpoints for biomarkers and hopefully that will be available *on line*, so we can make comparisons with other trials.

The investigators of the SEPIA-ACS1 trial suggested that "Otamixaban 0.105-0.140mg/kg/hr appears to be best range for further study as a replacement for UFH plus glycoprotein IIb/IIIa". However the lower dose of Otamixaban (0.07mg/kg/hr) had similar efficacy for the primary endpoint, and for death and MI. In addition it had the lowest bleeding compared with the next two doses (52%, 47% lower for major and minor bleeding) and 59% lower than control; 1.6% vs 2.7%. Importantly TIMI major bleeding was also similar in the 0.07mg/kg/hr group to control (1.8%) and 53%, 69% lower than the next two higher doses but there were increased thrombotic complications and 2.2% (1.1% control) use of IIb/IIIa antagonists compared with bivalirudin in the ACUITY trial where 7% of bailout IIb/IIIa antagonists were used. However this should be evaluated from the point of view as to whether hard clinical adverse events ensued.

There continues to be an unmet need for patients with acute coronary syndromes for both ischaemia and the new paradigm for bleeding. SEPIA-ACS1 provides new information which will enable appropriate dose selection for a phase III trial.



## Neposredna angioplastika nasuprot ishemijskom vođenom liječenju nakon trombolize po infarktu miokarda s elevacijom ST-segmenta u područjima s vrlo dugačkim transferom: studija NORDISTEMI

## Immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis for ST-segment elevation myocardial infarction in areas with very long transfers: The NORDISTEMI study

**Authors / Autori:** Ellen Bohmer, Pavel Hoffmann, Michael Abdelnoor, Harald Arnesen, Sigrun Halvorsen

**Presenter / Predavač:** Sigrun Halvorsen, Norway / Norveška

### Sažetak

**Uvod:** Tromboliza je i dalje metoda izbora za liječenje infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI) kada se primarna perkutana koronarna intervencija (PCI) ne može učiniti unutar 90 do 120 minuta. Učinkovitost i sigurnost rane PCI nakon trombolitičkog liječenja je i dalje nejasna. Cilj ove studije je bila usporedba strategije neposrednog transfera radi PCI nakon trombolize u odnosu na ishemijski vođeni pristup kod pacijenata na udaljenim područjima s vrlo dugim vremenom transfera.

**Metode:** 266 pacijenata s akutnim STEMI u trajanju od kraćem od šest sati, stanovnika ruralnih područja Norveške, s udaljenostima za prijevoz radi PCI od 100 do 400 km liječeno je punom dozom tenekteplaze, acetilsalicilne kiseline, enoksaparina i klopidogrela. Pacijenti su randomizirani za neposredni prijevoz radi PCI ili za konzervativno liječenje u lokalnim bolnicama s hitnim transferom samo uz indikaciju neučinkovitosti trombolize ili pogoršanje kliničkog stanja. Primarni ishod je bio sastavljen od smrtnog ishoda, ponovnog infarkta, moždanog udara ili nove ishemijske unutar 12 mjeseci, a analiza je bila uz namjeru liječenja.

**Rezultati:** Primarni ishod nakon 12 mjeseci je postignut kod 28 pacijenata (21%) u skupini s ranim invazivnim liječenjem i 36 (27%) u konzervativnoj skupini (HR 0.72; 95% CI 0.44-1.18;  $p=0.19$ ). Složeni kombinirani ishod od smrti, ponovnog infarkta ili moždanog udara nakon 12 mjeseci je znatno snižen u skupini s ranim invazivnim liječenjem u odnosu na konzervativnu skupinu (6,0% prema 16%; HR 0.36; 95% CI 0.16-0.81;  $p=0.01$ ). Nisu zapažene značajne razlike u učestalosti krvarenja ili veličini infarkta, a komplikacije pri prijevozu su bile rijetke.

**Zaključci:** U usporedbi s konzervativnim liječenjem neposredni transfer radi PCI nakon trombolize nije znatno poboljšao primarni ishod, ali je smanjio stopu smrtnosti, ponovnog infarkta ili moždanog udara unutar 12 mjeseci.

### Abstract

**Purpose:** Thrombolysis remains the treatment of choice in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) when primary PCI cannot be performed within 90-120 min. The efficacy and safety of early PCI after thrombolysis is still unclear. The aim of this study was to compare a strategy of immediate transfer for PCI after thrombolysis to an ischemia-guided approach, in patients with very long transfer distances.

**Methods:** 266 patients with acute STEMI of <6 h duration, living in rural areas in Norway with 100-400 km transfer distances to PCI were treated with full-dose tenecteplase, aspirin, enoxaparin and clopidogrel. Patients were randomized to immediate transfer for PCI, or to conservative management in the community hospitals with urgent transfer only if rescue indication or clinical deterioration. The primary outcome was a composite of death, reinfarction, stroke or new ischemia within 12 months, and analysis was by intention to treat.

**Results:** The primary endpoint at 12 months was reached in 28 patients (21 %) in the early invasive group compared with 36 (27 %) in the conservative group (hazard ratio 0.72, 95% CI 0.44-1.18,  $p=0.19$ ). The composite of death, reinfarction or stroke at 12 months was significantly reduced in the early invasive compared to the conservative group (6.0% versus 16%, hazard ratio 0.36, 95% CI 0.16-0.81,  $p=0.01$ ). No significant differences in bleeding or infarct size were observed, and transport complications were few.

**Conclusions:** Immediate transfer for PCI after thrombolysis did not improve the primary outcome significantly, but reduced the rate of death, reinfarction or stroke within 12 months compared to conservative treatment.

Nakladnik i izdavač / Editing and publishing company: Hrvatsko kardiološko društvo / Croatian Cardiac Society • Adresa / Address: Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Croatia • Telefon / Phone: +385-1-2388-888 • Za nakladnika / For publisher: Davor Miličić • Glavni urednik / Editor-in-Chief: Mario Ivanuša • Urednički odbor / Editorial Board: Zdravko Babić, Željko Baričević, Antun Car, Maja Čikeš, Viktor Čulić, Duška Glavaš, Irena Ivanac, Mario Ivanuša, Goran Krstačić, Jana Ljubas, Željko Madžar, Goran Miličević, Viktor Persić, Đeiti Prvulović, Robert Steiner, Vedran Velagić i Hrvoje Vražić • Savjet / Advisory Board: Mijo Bergovec, Bojan Jelaković, Žarko Mavrić, Davor Miličić, Jure Mirat, Vjeran Nikolić-Heitzler, Dubravko Petrač, Stojan Polić, Željko Reiner i Luka Zaputović • E-mail: [kardio@kardio.hr](mailto:kardio@kardio.hr) • URL: <http://www.kardio.hr> • Priprema i tisak / Editing prepared by: CVOR d.o.o., Matice hrvatske 24, Bjelovar, Croatia, Phone: +385-43-244-050, [www.cvor.hr](http://www.cvor.hr) • Prijevod / Translated by Studium d.o.o. Phone: +385-1-3475-720 or +385-1-400-20-60 [www.studium-jezici.hr](http://www.studium-jezici.hr) or [www.sudski-tumaci.com](http://www.sudski-tumaci.com) • Naklada / Print run: 1100 copies • ISSN: 1846-0836 (tiskano izdanje / printed edition) • ISSN: 1846-3231 (mrežno izdanje / online edition) • UDK/JDC 616.12(051)=164.42=111.

Kardio list je indeksiran/uključen u Katalogu Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu, programu HINARI i bibliografskoj podatkovnoj bazi EMCare/ Kardio list is indexed/listed in National and University Library Catalogue (Zagreb, Croatia), HINARI programme, and bibliographic database EMCare. Članci su kategorizirani prema "Uputama za uredništva časopisa" koji su dostupni na portalu Hrčak / The articles are categorized according to "Instructions for journal editorial boards" available at the Hrčak web site: <http://hrcak.srce.hr/admin/upute.doc>



## Revaskularizacija nezaštićenog debla lijeve koronarne arterije kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromima: studija GRACE left main

**Presenter / Predavač:** Gilles Montalescot, France / Francuska

**Discussant / Diskutant:** Christian Hamm, Germany / Njemačka

### Izvješće

**K**od pacijenata s akutnim koronarnim sindromima koji se podvrgavaju koronarografiji u 5% slučajeva nalazimo lezije glavnog debla. Odluka o liječenju ove visokorizične skupine je obično teška, pošto je operacijski zahvat kod infarkta miokarda u razvoju problematičan, a angioplastika tehnički zahtjevna. Dokaze za odabir liječenja u takvim slučajevima nije moguće dobiti iz randomiziranih studija, nego ih pronalazimo u pažljivo vođenim registrima.

U tom kontekstu, podaci GRACE studije pružaju vrijedne informacije za liječenje ovih pacijenata. Jasno je da je mortalitet visok te da su dodatni čimbenici kompleksni da bi donijeli zaključak koja strategija liječenja je najbolja. Donošenje odluka mora biti vrlo individualno, a također ovisi o lokalnoj stručnosti i prilikama.

Tijekom razdoblja praćenja od sedam godina postoji jasan trend učestalijeg izvođenja angioplastike te odgađanje operativnih zahvata za nekoliko dana. Stoga, ovi podaci potvrđuju ono što se trenutno čini u cijelom svijetu i podržavaju uporabu tehnika revaskularizacije gdje god je to provedivo.

## Primarna angioplastika prema fibrinolitičkoj terapiji kod vrlo starih osoba: studija TRIANA

**Authors / Autori:** Hector Bueno, Joaquin J. Alonso, Amadeo Betriu, Angel Cequier, Eulogio J. Garcia, Magda Heras, Jose L. Lopez-Sendon, Carlos Macaya, Rosana Hernandez-Antolin, on behalf of the TRIANA investigators, Spanish Society of Cardiology, Madrid, Spain

**Presenter / Predavač:** Hector Bueno, Spain / Španjolska

### Sažetak

**Uvod:** Primarna angioplastika (PCI) se trenutno smatra reperfuzijskom terapijom izbora za STEMI. Međutim, vrlo je malo podataka o kliničkim ishodima koji uspoređuju primarnu PCI i fibrinolizu kod vrlo starih pacijenata.

**Metode:** Studija TRIANA ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) # NCT-00257309) je španjolska multicentrična randomizirana studija koja uspoređuje primarnu PCI s konzervativnom strategijom koja se sastoji od fibrinolitičke terapije (TNK prema tjelesnoj masi + UFH) i PCI u slučajevima neadekvatne fibrinolize. Uključeni su pacijenti u dobi 75 i više godina, unutar šest sati nakon STEMI. Pacijenti s prihvaćenim kontraindikacijama za fibrinolizu i oni s bilo kojim prethodnim cerebrovaskularnim epizodama, kardiogenim šokom ili arterijskim tlakom >180/110 mmHg u bilo kojem trenutku tijekom događaja su isključeni. Primarni ishod je

## Unprotected left main revascularization in patients with acute coronary syndromes. GRACE left main study

### Report

**I**n patients with acute coronary syndromes undergoing coronary angiography main stem lesions are found in approximately 5% of the cases. The treatment decision in this high risk subset is regularly difficult, because surgery in developing myocardial infarction is problematic and angioplasty technically demanding. Evidence for treatment decisions in such scenarios cannot be derived from randomised trials, but must come from carefully conducted registries. In this context, the GRACE data provide valuable information for the management of these patients.

It is self explaining that the mortality is high and the confounding factors are too complex to make conclusions with respect to the best treatment modality. The decision making has to be very individual and depends also on the local expertise and circumstances.

There is a strong trend over the observation period of 7 years to acutely perform more angioplasties and to delay surgery to following days. Therefore, these data reassure of what is currently done across the world and support the use of revascularisation techniques whatever and whenever feasible.

## Primary angioplasty versus fibrinolysis in the very elderly. The TRIANA Study

### Abstract

**Background:** Primary angioplasty (PCI) is currently considered the preferred reperfusion therapy for STEMI. However, data on clinical outcomes comparing primary PCI vs. fibrinolysis in very old patients are scarce.

**Methods:** The TRIANA study ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) # NCT-00257309) is a Spanish multicenter randomized trial comparing primary PCI versus a conservative strategy consisting in fibrinolysis (weight-adjusted TNK+UFH) and rescue PCI. Included patients were 75 years of age or older presenting within 6 hours after STEMI. Patients with accepted contraindications for fibrinolysis and those with any previous cerebrovascular event, cardiogenic shock or blood pressure >180/110 mmHg at any time during the event were excluded. The primary endpoint was the composite of all-cause death, recurrent myocardial infarction, or dis-



bio složen od ukupne smrtnosti, ponovnog infarkta miokarda ili moždanog udara unutar 30 dana. Sekundarni ishodi su bili povratna ishemija koja je rezultirala revaskularizacijom, te značajno krvarenje. Događaji su prosuđivani od strane *ad hoc* odbora koji nije bio upoznat s načinom liječenja u studiji.

**Rezultati:** Studija je prerano zaustavljena zbog sporog uključivanja ispitanika, nakon što je u studiju uključeno 266 pacijenata od 560 planiranih. Srednja dob je iznosila 81 godinu, a 56% ispitanika su bili muškarci. Dvije skupine za liječenje su bile dobro uravnotežene obzirom na demografske značajke i čimbenike rizika. Ishodi nakon 30 dana su prikazani na **tablici**. Nakon jedne godine praćenja rezultati su se izjednačili.

	Primary PCI (n: 132)	Fibrinolysis (n: 134)	Odds Ratio (95% CI)	P value
Primary Endpoint	25 (18.9%)	34 (25.4%)	1.46 (0.81-2.61)	0.21
Death	18 (13.6%)	23 (17.2%)	1.31 (0.67-2.56)	0.43
Reinfarction	7 (5.3%)	11 (8.2%)	1.60 (0.60-4.25)	0.35
Disabling stroke	1 (0.8%)	4 (3.0%)	4.03 (0.44-36.5)	0.18
Recurrent ischemia	1 (0.8%)	13 (9.7%)	14.1 (1.3-159)	<0.001
Major bleed	5 (3.8%)	5 (3.7%)	0.98 (0.28-3.45)	0.98

**Zaključci:** Unatoč ograničenja vezanog uz veličinu uzorka ova studija pokazuje trend prema smanjenju mortaliteta, učestalosti reinfarkta i teškog moždanog udara kod starijih pacijenata koji su bili liječeni primarnom PCI-u u usporedbi s fibrinolitičkom terapijom. Također, liječenje primarnom PCI dramatično smanjuje ponovnu ishemiju. Stoga bi se ovaj pristup mogao preporučiti za najstarije pacijente sa STEMI.

abling stroke at 30 days. Secondary endpoints were recurrent ischemia leading to revascularization, and major bleeding. Events were adjudicated by an "ad hoc" committee blinded to the study treatments.

**Results:** The trial was prematurely stopped due to slow recruitment, after enrolling 266 out of the 560 planned patients. Mean age was 81 years and 56% men. The two treatment groups were well balanced with regard to demographic characteristics and risk factors. Outcomes at 30 days were as follows (**Table**). After one-year follow-up, results tended to equate.

**Conclusions:** In spite of the sample size limitation, this trial shows a trend towards a lower mortality, reinfarction and disabling stroke in elderly patients undergoing primary PCI compared with fibrinolysis. In addition, recurrent ischemia is dramatically reduced by primary PCI. Therefore, this approach might also be recommended for the oldest patients presenting with STEMI.

## Rutinska primjena abciximaba prije zahvata prema standardnoj peri-proceduralnoj primjeni kod pacijenata u kardiogenom šoku liječenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom: studija PRAGUE-7

## Routine upfront abciximab versus standard peri-procedural therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock. The PRAGUE-7 Study

**Authors / Autori:** Petr Tousek, Richard Rokyta, Jitka Tesarova, Radek Pudil, Jan Belohlavek, Josef Stasek, Filip Rohac and Petr Widimsky

**Presenter / Predavač:** Petr Widimsky, Czech Republic / Republika Češka

### Sažetak

### Abstract

**Uvod:** Akutni infarkt miokarda (AIM) kompliciran kardiogenim šokom ima loš ishod. Iako je rana mehanička revaskularizacija superiornija od farmakološkog liječenja, smrtnost je i dalje visoka. Podaci iz registara utvrdili su da primjena GPIIb/IIIa inhibitora tijekom primarne perkutane koronarne intervencije (PCI) u pacijenata koji su u kardiogenom šoku donosi dobrobit. Cilj ove studije bio je utvrditi je li primjena abciximaba prije zahvata, u odnosu na standardnu terapiju, poboljšava ishode kod pacijenata u kardiogenom šoku.

**Background:** The outcome of acute myocardial infarction (AMI) complicated with cardiogenic shock is poor. Early mechanical revascularization is superior to medical treatment, but the mortality remains high. Registries have shown benefit from administration of GPIIb/IIIa inhibitors during primary percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with cardiogenic shock. The aim of this study was to analyse, whether upfront abciximab administration (when compared with standard therapy) improves the outcomes of cardiogenic shock.

**Metode:** Ova multicentrična otvorena studija randomizirala je 80 pacijenata (prosječne dobi 66 godina) s AIM i kardiogenim šokom (25% nakon kardiopulmonalne reanimacije, 46% na mehaničkoj ventilaciji) za koje se očeki-

**Methods:** This multicentre open trial randomized 80 patients (mean age 66 years) with AMI complicated by cardiogenic shock (25% after cardiopulmonary resuscitation, 46% on mechanical ventilation) expected to undergo pri-



vala primjena primarne PCI na skupinu A (rutinska primjena, prije zahvata: bolus abciksimaba nakon čega slijedi 12-satna infuzija abciksimaba) i skupinu B (standardna terapija uz moguću primjenu abciksimaba sukladno nađenju intervencijskog kardiologa). Primarni cilj studije je bio 30-dnevni složeni ishod (smrt / reinfarkt / moždani udar / novonastalo zatajenje bubrega). Sekundarni ciljevi su bili: sistolička funkcija lijeve klijetke procijenjena ehokardiografijom 30. dana, učestalost velikih krvarenja, MBG stupanj nakon PCI, stupanj TIMI protoka nakon PCI.

**Rezultati:** PCI je bio tehnički uspješan u 90% pacijenata iz skupine A i 87,5% pacijenata iz skupine B. Abciximab je primjenjen kod svih ispitanika u skupini A prema 35% u skupini B. Primarni ishod je nastupio kod 17 pacijenata skupine A (42,5%) i 11 pacijenata skupine B (27,5%,  $p=0.24$ ). Petnaest pacijenata (37,5%) je tijekom hospitalizacije umrlo u skupini A, dok je u skupini B umrlo 13 pacijenata (32,5%;  $p=0.82$ ). Ejekcijska frakcija kod preživjelih je nakon 30 dana iznosila  $44\pm 11\%$  (A) prema  $41\pm 12\%$  (B,  $p=0.205$ ). Velika krvarenja su nastupila kod 17,5% (A) prema 7,5% (B,  $p=0.310$ ), a moždani udar kod 2,5% (A) prema 5% (B). Nije bilo razlika (A prema B) u stupnju protoka prema TIMI i MBG nakon PCI.

**Zaključci:** Ova studija nije pokazala dobrobit od rutinske primjene abciksimaba prije zahvata u usporedbi sa selektivnom primjenom lijeka tijekom PCI.

**Discussant / Diskutant:** Antoine Lafont, France / Francuska

## Izvešće

Studija PRAGUE 7 je multicentrična, otvorena, randomizirana studija koja procjenjuje strategiju primjene abciksimaba prije perkutane koronarne intervencije (PCI) kod pacijenata s akutnim infarktom miokarda (AIM) i kardiogenim šokom. Primarni ishod je bio 30-dnevni složeni kriterij (smrt / ponovni infarkt / moždani udar / novonastalo zatajenje bubrega). Sekundarni ishodi su bili ejekcijska frakcija lijeve klijetke procijenjena ehokardiografijom 30. dana, velika krvarenja, myocardial blush grade (MBG) i stupanj protoka prema TIMI nakon PCI. Strategija koja je podupirala primarnu perkutanu PCI s abciksimabom u studiji PRAGUE 7 je logična jer predstavlja stupanj protoka prema TIMI glavni prognostički čimbenik koji dramatično utječe na stopu smrtnosti i znatno je poboljšana primjenom abciksimaba u nekoliko nerandomiziranih studija s kardiogenim šokom, kao i randomiziranih studija bez kardiogenog šoka. Međutim, studija PRAGUE 7 nije pokazala dobrobit od rutinske primjene abciksimaba prije zahvata u usporedbi sa selektivnim korištenjem lijeka tijekom PCI postupka.

Kako objasniti neuspjeh PRAGUE 7? Prvo, autorima treba zahvaliti na novoj studiji s pacijentima u kardiogenom šoku zbog AIM. Uistinu, uključivanje ovih pacijenata bio je veliki izazov, a autori su uspjeli ispuniti cilj sa samo četiri centra, dok je 10 godina ranije randomizirana studija SMASH obustavljena zbog nemogućnosti uključivanja više od 55 pacijenata iz 9 centara. Uvodnik "U čemu je problem randomiziranih studija kod kardiogenog šoka?" objavljen 1999. godine, ističe poteškoće kod randomiziranih studija koje uključuju AIM s kardiogenim šokom.

Nedostaci PRAGUE 7 studije su premala statistička snaga i određene poteškoće pri uključivanju ove skupine ispitanika. Ispitanici uključeni u studiju bili su previše heterogeni te ne odražavaju standardne ispitanike s kardio-

mary PCI into group A (routine upfront — pre-procedural — abciximab bolus followed by 12-hours abciximab infusion) and group B (standard therapy with optional abciximab administration according to the interventional cardiologist). The study primary objective was 30-day combined outcome (death / reinfarction / stroke / new renal failure). Secondary objectives were: left ventricular ejection fraction assessed by echocardiography on day 30, major bleeding complications, myocardial blush grade (MBG) after PCI, TIMI-flow after PCI.

**Results:** PCI was technically successful in 90% (A) vs. 87.5% (B) patients. Abciximab was used in 100% (A) vs. 35% (B). The primary endpoint occurred in 17 group A patients (42.5%) and 11 group B patients (27.5%,  $p=0.24$ ). Fifteen patients (37.5%) died during hospitalization in group A vs. 13 patients (32.5%) in B ( $p=0.82$ ). Ejection fraction among survivors after 30 days was  $44\pm 11\%$  (A) vs.  $41\pm 12\%$  (B,  $p=0.205$ ). Major bleeding occurred in 17.5% (A) vs. 7.5% (B,  $p=0.310$ ) and stroke in 2.5% (A) vs. 5% (B). No differences (A vs. B) were found in TIMI-flow and MBG after PCI.

**Conclusions:** This study did not show any benefit from routine pre-procedural abciximab when compared with a selective abciximab use during the PCI procedure.

## Report

The Prague 7 trial is a multicenter, open, randomized study evaluating the use of Abciximab as upfront strategy with primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction (AMI) with cardiogenic shock (CS). The primary endpoint was a 30-day combined criterion (death / reinfarction / stroke / new renal failure). The secondary endpoints were left ventricular ejection fraction assessed by echocardiography on day 30, major bleeding complications, myocardial blush grade after PCI, and TIMI-flow after PCI. The strategy facilitating primary percutaneous coronary intervention (PCI) with Abciximab in the Prague 7 study is logical since the TIMI flow appears as a major prognostic factor, influencing dramatically the mortality rate, and is greatly improved by Abciximab in several non randomized studies with CS, and randomized studies excluding CS. However, the Prague 7 trial failed to show benefit from routine pre-procedural Abciximab when compared to a selective Abciximab use during the PCI procedure.

What are the reasons to explain the failure of PRAGUE 7? At first, authors must be acknowledged to perform a new trial in the setting of AMI with CS: indeed, inclusion of this population is a major challenge, and they were able to fulfill their goal with only 4 centers while ten years earlier, the randomized SMASH trial was stopped because of lack of recruitment of more than 55 patients involving 9 centers. The editorial entitled "Randomized trials in cardiogenic shock, what's the problem?" in 1999, underlined the difficulties to perform randomized studies in AMI with CS.

Prague 7 suffered from lack of statistical power, and the particular difficulty of recruiting this very special popula-



genim šokom opisane u registrima, posebice zbog ejekcijske frakcije od 44% prema 41% mjesec dana nakon revaskularizacije, što je više od očekivanog za ovu skupinu ispitanika. Uključni kriteriji su bili preširoki. Treba zapaziti visoki postotak reanimiranih pacijenata (koji su bili isključeni iz studije SMASH) što predstavlja skupinu koja se razlikuje od pacijenata s AIM kompliciranim kardiogenim šokom. Definicija AIM nije bila ograničena na ST-elevaciju, što je uzrokom heterogene populacije studije: posebice, opseg AIM bez ST-elevacije bio je 20% prema 5% između kontrolne i testne skupine, tj. 80% prema 70% pacijenti sa ST-elevacijom.

Postupak randomizacije (korištenje naizmjeničnih dana, a ne niza nasumičnih brojeva) ne garantira maskiranje randomizacije za praktičara te dovodi do neravnoteže između dvije skupine kod nekih važnih prognostičkih faktora: *door to balloon time*, ključna varijabla za usporedbu skupina je bio znatno povišen u kontrolnoj skupini (60 minuta prema 35 minuta,  $p=0.017$ ) odražavajući pristranost koja se može pripisati propustom randomizacije, te narušavanjem interpretacije. Nedostatak izračuna snage je doveo do proizvoljnog broja pacijenata i vjerojatno do smanjene statističke snage. Kao što i autori jasno priznaju, nedostatak rezultata može biti pripisan maloj veličini uzorka. Križanje od 35% je možda također pridonijelo nedostatku uspjeha studije. Ova ograničenja bi trebala uzeti u obzir pri analizi glavnog rezultata: nema angiografske dobrobiti koja bi se mogla pripisati abciximabu — nalaz koji je oprečan u usporedbi s prethodnim rezultatima nerandomiziranih studija s kardiogenim šokom koje su dale visoku stopu uspješnosti postupka. Ne samo da u testnoj skupini nije bilo poboljšanja TIMI protoka prije PCI, nego i nakon PCI; u ADMIRAL studiji, ispitanici u kardiogenom šoku liječeni abciximabom ( $n=11$ ) su imali TIMI 3 protok od 100% nasuprot 83,3% u kontrolnoj skupini ( $n=14$ ) 24 sata nakon postupka. Čak iako to nije bilo značajno, ovo donosi šesto-mjesečnu stopu mortaliteta od 9,1 prema 21,4% i može predstavljati temelj izračuna snage.

Zbog upitne interne valjanosti i izostanka uspješnosti, ovi rezultati ne mogu biti odlučujući vezano na postavljenju hipotezu. Deset godina nakon SMASH studije rezultati nas podsjećaju da je procjena terapijskih strategija kod pacijenata s AMI koji je kompliciran kardiogenim šokom ostaje i dalje velik izazov.

In that matter, the study population recruited was too heterogeneous, not reflecting the standard CS population described in the registries, namely an ejection fraction of 44 vs 41% one month after revascularization which is higher than expected in this special population. The criteria of inclusion were too large. Of note, the high percentage of resuscitated patients (which were excluded in the SMASH study) represents a particular population, distinct from that of patients with CS complicating AMI. The definition of AMI was not restricted to ST+, rendering more heterogeneous the studied population: namely, the extent of ST-AMI was 20% vs 5% between the control and the study group, i.e., 80% vs 70% ST+ patients, respectively.

The randomization process (using alternate days and not a series of random numbers) does not guarantee the masking of randomization to clinician and results in imbalance between the 2 groups on some important prognostic factors: the door to balloon time, a key parameter for comparing the 2 groups, was significantly increased in the control group (60 vs 35 min,  $p=0.017$ ) reflecting a bias attributable to a failure of randomization, and impairing the interpretation. The lack of power calculation, led to both an arbitrary number of patients and probably a lack of statistical power. As the authors clearly recognized, the lack of results may be incriminated to the small size of the population. The 35% crossover might also have participated to the lack of power of the trial. These limitations should be taken into account when analyzing the main result: no angiographic benefit attributable to Abciximab, a finding in opposition to the previous results from non randomized studies in CS that showed high procedural success rate. Not only there was no improvement of the TIMI flow before PCI, but also after PCI in the study group. ; in ADMIRAL, CS patients with Abciximab ( $n=11$ ) presented with a TIMI 3 flow in 100% vs 83.3% in the control group ( $n=14$ ) 24 hours after the procedure. Even if it was not significant, this translated in a 6-month mortality rate of 9.1 vs 21.4%, and could represent a basis for power calculation.

For both questionable internal validity and lack of power, these results cannot be conclusive with regards to the hypothesis. Ten years after SMASH, they remind us that evaluating therapeutic strategies in patients with CS complicating AMI is still a huge challenge for trialists.

### Randomizirana studija "3-limus agent-eluting" stenta s biorazgradivom ili trajnom polimernom ovojnicom: studija ISAR-TEST-4

**Authors / Autori:** J. Mehilli, A. Kastrati, R.A. Byrne, S. Kufner, S. Massberg, K.A. Birkmeier, K-L. Laugwitz, S. Schulz, J. Pache, M. Fusaro, M. Seyfarth, A. Schämig

**Presenter / Predavač:** Julinda Mehili, Germany / Njemačka

**Discussant / Diskutant:** Aaron Kugelmass, United States of America / Sjedinjene Američke Države

#### Izješće

**T**reba čestitati dr. Mehili i njezinim kolegama na studiji ISAR-TEST-4. To je do danas najveća randomizirana studija stentova koji izlučuju lijekove (DES) na bazi bioraz-

### Randomized trial of 3-limus agent-eluting stents with biodegradable or permanent polymer coating. ISAR-TEST-4 study

#### Report

**D**r. Mehilli and colleagues are to be congratulated on the ISAR-TEST-4 trial. The study of over 2600 patients





gradivog polimera, a provedena je kod više od 2.600 pacijenata.

Uključeni ispitanici sa stabilnom anginom i oni s akutnim koronarnim sindromom odražavaju karakteristike stvarnih pacijenata. Ispitanici preslikavaju značajke svakodnevnih pacijenata ne samo kliničkim (pacijenti s dijabetesom, preboljelim infarktom i/ili višezilnom koronarnom bolesti srca), već i u angiografskim karakteristikama (srednja veličina krvnih žila 2,8 mm, >70% B2 ili C lezije).

Trenutno dostupni DES, koji imaju trajno snižnu učestalost kliničke i angiografske restenoze, koriste trajne polimere. Vjeruje se da ovi polimeri doprinose reakcijama hipersenzitivnosti, upalama i trombogenosti. Zato sadašnji polimeri najvjerojatnije doprinose odgođenim angiografskim i kliničkim događajima, kao što su kasno pucanje lumena, odgođena restenoza i tromboza stenta. Stoga se DES koji koriste biorazgradive polimere čine vrlo privlačnim.

I nakon 30 dana i dvanaest mjeseci, stent od biorazgradivog polimera nije bio lošiji od limus stentova i u pogledu sigurnosti (kardijalna smrt/infarkt miokarda) i kliničke restenoze (TLR). Svi ishodi su bili naočigled slični. Ovo je ohrabrujuće, no postavlja pitanje koje je primjereno kliničko i angiografsko razdoblje nadzora stenta od biorazgradivog polimera. Kao što je vidljivo iz DES, pokušaji redukcije vaskularnih upala mogu rezultirati vremenskim pomacima u angiografskim i kliničkim ishodima. Hoće li rezultati testiranja stentova od biorazgradivih polimera pokazati da su trajni koliko i sadašnji DES-ovi? Nadajmo se. ISAR-TEST-4 uključuje dugotrajno kliničko i angiografsko praćenje. Uz dodatno praćenje, ovi podaci

is the largest randomized trial of a biodegradable polymer based DES to date.

The study population is comparatively “non-idealized”, and reflects real world practice with both stable angina and acute coronary syndrome patients. The population mirrors that of contemporary practice both clinically, (patients with diabetes, prior infarction and/or multivessel disease), and angiographically, (mean vessel size of 2.8 mm and greater than 70% B2 or C lesions).

Current DES, which have durably reduced clinical and angiographic restenosis, utilize permanent polymers. It is thought that these polymers contribute to hypersensitivity reactions, ongoing inflammation, and thrombogenicity. Thus, current polymers likely contribute to delayed angiographic and clinical events such as late lumen creep, and delayed restenosis and stent thrombosis. Thus, the appeal of DES utilizing a biodegradable polymer.

At both 30 days and twelve months, the biodegradable polymer stent was significantly non-inferior to available limus stents for both safety (cardiac death/MI) and clinical restenosis (TLR). Each of the contributing endpoints appeared similar. This is encouraging, but begets the question as to what is the appropriate clinical and angiographic surveillance period for biodegradable polymer stents. As is evident from DES, attempts to reduce vascular inflammation can result in temporal shifts in angiographic and clinical sequelae. Will the results of biodegradable polymer stents prove as durable as current DES? Hopefully ISAR-TEST-4 includes longer term clinical and angiographic follow up. With additional follow up, this data can help drive this promising technology.

## Utjecaji valsartana na morbiditet i mortalitet kod pacijenata s nekontroliranom hipertenzijom i visokim rizikom razvoja kardiovaskularnih epizoda: studija KYOTO Heart

**Authors / Autori:** H. Matsubara, T. Sawada, T. Takahashi, H. Yamada, B. Dahröf

**Presenter / Predavač:** Hiroaki Matsubara, Japan / Japan

### Sažetak

**Ciljevi:** Cilj je bio procjena dodatnih učinaka valsartana na povrhu uobičajene terapije za hipertenzivne pacijente koji imaju visoki rizik obzirom na morbiditet i mortalitet.

**Metode i rezultati:** Studija KYOTO HEART je bila dizajnirana kao multicentrična, prospektivna, randomizirana, otvoreno slijepih ishoda (PROBE), a primarni ishod bio je složen od smrtnih i nesmrtnih kardiovaskularnih događaja ([clintrials.gov](http://clintrials.gov) NCT00149227). Ukupno 3.031 japanskih pacijenata (43% žena, srednje dobi 66 godina) s nekontroliranom arterijskom hipertenzijom je randomizirano ili na dodatak valsartana ili na liječenje koje nije uključivalo sartane. Srednje vrijeme praćenja je bilo 3,27 godina. U obje skupine je početni arterijski tlak (AT) bio 157/88

## Effects of Valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events. KYOTO Heart Study

### Abstract

**Aims:** The objective was to assess the add-on effect of valsartan on top of the conventional treatment for high risk hypertension in terms of the morbidity and mortality.

**Methods and results:** The KYOTO HEART study was of a multicentre, Prospective Randomised Open Blinded Endpoint (PROBE) design, and the primary endpoint was a composite of fatal and non-fatal cardiovascular events ([clintrials.gov](http://clintrials.gov) NCT00149227). 3031 Japanese patients (43% female, mean 66 years) with uncontrolled hypertension were randomized to either valsartan add-on or non-ARB treatment. Median follow-up period was 3.27 years. In both groups, blood pressure at baseline was 157/88 mmHg, and 133/76 mmHg at the end of study. Compared



mmHg, a 133/76 mmHg na kraju studije. U usporedbi sa skupinom bez sartana, u skupini s dodanim valsartanom registrirano je manje primarnih ishoda (83 prema 155; HR 0,55; 95% CI 0,42-0,72,  $p=0.00001$ ).

**Zaključak:** Dodatno liječenje valsartanom radi poboljšanja kontrole AT je kod visokorizičnih hipertenzivnih pacijenata u Japanu spriječilo više kardiovaskularnih epizoda nego konvencionalno liječenje bez primjene sartana. Ovaj koristan učinak se ne može u potpunosti objasniti razlikom u kontroli AT.

## Učinak rolofilina kod pacijenata sa sindromom akutnog zatajavanja srca i oštećenjem funkcije bubrega: nalazi studije PROTECT

**Authors / Autori:** Metra M, O'Connor C, Massie B, Cotter G, Weatherley B, Dittrich H, Teerlink J, Bloomfield D. Ponikowski P. The PROTECT Executive Committee

**Presenter / Predavač:** Marco Metra, Italy / Italija

### Sažetak

**Uvod:** Pacijenti hospitalizirani poradi akutnog dekompenziranog zatajavanja srca (ADHF) često razviju pogoršanje funkcije bubrega (WRF) i smanjeni diuretski odgovor na terapiju. Ovaj klinički problem je povezan s duljim bolničkim liječenjem i lošijim ishodima za vrijeme i nakon boravka u bolnici. Nedavne studije su pokazale da liječenje sa selektivnim antagonistom adenozina A1 (A1RA) može poboljšati diurezu i spriječiti WRF. Pretpostavili smo da će rano liječenje primjenom rolofilina, lijeka iz skupine A1RA, dovesti do ranijeg kliničkog poboljšanja, smanjiti WRF te smanjiti smrtnost nakon otpusta iz bolnice kao i ponovne hospitalizacije zbog kardiovaskularnih ili renalnih uzroka.

**Metode:** PROTECT je bila multicentrična, randomizirana (rolofilin prema placebo u omjeru 2:1), dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija kod pacijenata hospitaliziranih zbog ADHF koje se manifestiralo zaduhom u mirovanju i znakovima volumskog preopterećenja koje je zahtijevalo primjenu parenteralnih diuretika Henleove petlje. Pretpostavljeno je da će pacijentima biti potrebna intravenozna doza fursemida >40 mg/dan tijekom najmanje 24 sata od uključivanja uz registriranu sniženu bubrežnu funkciju (procijenjeni klirens kreatinina 20-80 mls/min). Pored toga, ispitanici su morali imati vrijednost BNP >500 pg/ml ili NT-proBNP >2000 pg/ml. Ključni isključni kriteriji bili su primjena ili planirana i.v. vazoaktivna terapija (izuzev nitrata), mehanička/cirkulatorna podrška, ultrafiltracija, dijaliza, akutni koronarni sindromi unutar 2 tjedna, teška stenoza srčanog zaliska ili visok rizik od epileptičkih ataka (poznata nuspojava A1RA). Randomizacija je trebala nastupiti unutar 24 sata, a infuzija rolofilina u dozi od 30 mg/dnevno ili odgovarajućeg placeba je potom primijenjena u infuziji trajanja 4 sata/dan do trećeg dana. Primarni ishod je bio podijeljen u 3 kategorije: uspješno liječenje, nepromijenjeno stanje ili neuspjeh liječenja, koji se procjenjivao do sedmog dana ili dana otpusta. Uspjeh liječenja je definiran kao umjereno do značajno poboljšanje zaduhe i nakon 24 sata, kao i 48 sati od randomizacije u slučajevima kada nije registriran neuspjeh liječenja. Neuspjeh liječenja je uključivao bilo

with non-ARB arm, valsartan add-on arm had fewer primary endpoints (83 vs 155; HR 0.55, 95% CI 0.42-0.72,  $p=0.00001$ ).

**Conclusion:** Valsartan add-on treatment to improve blood pressure control prevented more cardiovascular events than conventional non-ARB treatment in high-risk hypertensive patients in Japan. These benefits cannot be entirely explained by a difference in blood pressure control.

## Effects of Rolofylline in Patients with Acute Heart Failure Syndrome and Renal Impairment: Findings from the PROTECT- Study

### Abstract:

**Background:** Patients hospitalized with acute decompensated heart failure (ADHF) often develop worsening renal function (WRF) and reduced diuretic response during their treatment. This clinical problem is associated with longer hospital stays and worse inpatient and post-discharge clinical outcomes. Recent studies have demonstrated that treatment with selective adenosine A1 antagonists (A1RA) can both enhance diuresis and prevent WRF. We hypothesized that early treatment with the A1RA, rolofylline, would facilitate early clinical improvement and reduce the risk of WRF and also reduce the rate of post-discharge death and readmissions for cardiovascular and renal causes.

**Methods:** PROTECT was a multicenter, randomized (rolofylline vs placebo in a 2:1 ratio), double-blind, placebo-controlled trial in patients hospitalized for ADHF manifest by dyspnea at rest and signs of volume overload requiring iv loop diuretic therapy. Patients were anticipated to require ongoing IV furosemide >40 mg/day for at least 24 hours after enrollment and had to have impaired renal function (estimated creatinine clearance 20-80 mls/min). Additionally, patients were required to have a BNP level >500 pg/ml or NT-proBNP >2000 pg/ml. Key exclusions were ongoing or planned IV vasoactive therapy (except for nitrates), mechanical/circulatory support, ultrafiltration, dialysis, acute coronary syndromes within 2 weeks, severe cardiac valve stenosis or high risk for seizures (a known adverse effect of A1RA). Randomization was to occur within 24 hours and rolofylline 30 mg/day IV or matching placebo was infused shortly thereafter for 4 hours/day for up to 3 days. The primary endpoint was a 3 category ordered outcome of treatment success, lack of change, or treatment failure, assessed through Day 7 or discharge. Treatment success was defined as moderate to marked improvement in dyspnea at both 24 and 48 hours after randomisation in the absence of treatment failure. Treatment failure included any of the following: death or readmission for HF through Day 7, worsening symptoms and/or signs of HF af-



što od sljedećeg: smrt ili ponovni prijem radi zatajavanja srca (HF) do 7. dana, pogoršanje simptoma i/ili znakova HF nakon 2. do 7. dana ili otpust uz potrebu hitne terapije, trajno oštećenje bubrežne funkcije (porast vrijednosti serumskog kreatinina >0,3 mg/dL unutar prvih 7 dana koje perzistira do 14. dana, ili započinjanje liječenja hemofiltracijom ili dijalizom unutar prvih 7 dana). Sekundarni ishodi su uključivali vrijeme do smrti ili rehospitalizacije zbog kardiovaskularnih ili renalnih uzroka do 60. dana i udio pacijenata s trajnim oštećenjem bubrežne funkcije (porast serumskog kreatinina >0,3 mg/dL od randomizacije do prvih sedam dana koja je potvrđena 14. dana, započinjanje hemofiltracije ili dijalize, ili smrt do sedmog dana).

**Rezultati:** U razdoblju između 2. svibnja 2007. i 23. siječnja 2009. godine ukupno je 2.033 ispitanika sa 173 lokacije u Sjevernoj Americi, Argentini, Izraelu, Europi i Rusiji randomizirano na rolofilin (n=1.356) ili placebo (n=677). Na primarne ishode (**Tablica 1**) rolofilin je učinkovitiji od placeba, mada je bilo registrirano (**Tablica 2**) i više neuspjeha liječenja (omjer rizika prema placebo 0.92; 95% CI 0.78,-1.09; p=0.348). Sekundarni zajednički ishodi — smrt ili kardiovaskularne ili renalne hospitalizacije nastupile su kod 30,7% pacijenata na rolofilinu (25,7% je bilo hospitalizirano, 8,9% umrlo) i 31,9% na placebo (25,6% hospitalizirano, 9,5% umrlo), što je dalo omjer rizika do nastanka prvog događaja 0.98 (95% CI; 0.83-1.17; p=0.86). Roloofilin u usporedbi s placebo nije smanjio učestalost bubrežnog oštećenja (15,0% prema 13,7%, OR prema placebo 1.11; 95% CI 0.85-1.46; p=0.44). Broj pacijenata koji su doživjeli jedan ili više nuspojava bio je sličan i kod skupine na rolofilinu (62,9%) i placebo (61,4%). Međutim, više pacijenata na rolofilinu imalo je poremećaje živčanog sustava, pa je 11 (0,8%) pacijenata na rolofilinu doživjelo epileptičke napade, a njih 16 (1,2%) moždane udare, dok u placebo skupini niti jedan

ter Day 2 through 7 or discharge with the need for rescue therapy, persistent renal impairment (SCr increase >0.3 mg/dL through Day 7 confirmed at Day 14, or initiation of hemofiltration or dialysis through Day 7). Secondary endpoints included time to death or rehospitalization for cardiovascular or renal causes through Day 60 and the proportion of patients with persistent renal impairment (SCr increase >0.3 mg/dL from randomization to Day 7, confirmed at Day 14, initiation of hemofiltration or dialysis, or death up to day 7).

**Results:** Patients (n=2033) were randomized between May 2, 2007 and January 23, 2009 at 173 sites in North America, Argentina, Israel, Europe, and Russia to rolofylline (n=1356) and placebo (n=677). For the primary endpoint (**Table 1**), rolofylline was associated with more successes than placebo, but also (**Table 2**) more failure (odds ratio versus placebo 0.92, 95%CI 0.78,1.09, p=0.348). The secondary composite endpoint of death or cardiovascular or renal hospitalization occurred in 30.7% of rolofylline patients (25.7% were hospitalized and 8.9% died) and 31.9% of placebo patients (25.6% were hospitalized and 9.5% died), yielding a time to first event hazard ratio of 0.98, 95% CI 0.83-1.17, p=0.86). Rolofoylline did not reduce the incidence of renal impairment compared to placebo (15.0% vs 13.7%, respectively, odds ratio versus placebo 1.11, 95% CI 0.85,1.46; p = 0.44). The number of patients experiencing one or more AE was similar between rolofylline (62.9%) and placebo (61.4%). However, more patients on rolofylline experienced nervous system disorders, with 11 patients (0.8%) experiencing seizure and 16 patients (1.2%) experiencing stroke on rolofylline, with no patients experiencing seizure and 3 patients (0.5%) experiencing stroke on placebo.

**Table 1. Efficacy in Primary 3-Category Ordered Endpoint**

	Rolofoylline 30 mg (n = 1356)	Placebo (n = 677)
Success, n (%)	468 (34.2)	268 (39.6)
Failure, n (%)	888 (65.8)	409 (60.4)

**Table 2. Myocardial Ischemia, Neurological, and Renal Outcomes**

	Rolofoylline 30 mg (n=1356)	Placebo (n=677)
Myocardial Ischemia (Angiogram Improvement at Day 7) and All Causes, n (%)	411 (30.3)	447 (65.9)
Composite of Mortality, Hospitalization, and Failure, n (%)		
- Death + Day 7	178 (12.9)	178 (26.1)
- HF hospitalization (Day 7)	8 (0.6)	6 (0.9)
- Myocardial Ischemia (Day 7) (Angiogram)	19 (1.4)	19 (2.8)
- Persistent renal impairment	10.7% (7.8)	11.1% (16.4)
- SCr > 0.3 mg/dL (Day 7 and Day 14)	10.9% (7.9)	10.9% (16.1)
- Renal hospitalization	8.4% (6.1)	9.0% (13.3)

pacijent nije doživio epileptički napad, a tri (0,5%) pacijenta su doživjela moždani udar.

**Zaključci:** Primarni ishod učinkovitosti studije, da će 30 mg rolofilina omogućiti pozitivan pomak u raspodjeli primarnog ishoda uspješnosti, se nije promijenio te nije nije registriran neuspjeh u usporedbi s placebo skupinom. Nisu niti zadovoljena dva ključna sekundarna ishoda učinkovitosti. Ukupni profil sigurnosti placebo skupine i one na rolofilinu su bili slični. Nije zabilježeno povećanje kardijalnih nuspojava. Međutim, liječenje s 30 mg rolofilina bi

**Conclusions:** The primary efficacy endpoint of the study, that rolofylline 30 mg would provide a favorable shift in the distribution of the primary endpoint of success, unchanged, and failure compared to placebo was not met. Nor were either of the two key secondary efficacy endpoints met. The overall safety profiles of the placebo and rolofylline groups were similar. No increase in cardiac AEs were seen. However, treatment with rolofylline 30 mg was associated with a higher incidence of seizures and a trend towards more strokes.



## Randomizirana usporedba irbesartana i placeba u pacijenata s fibrilacijom atrijske (factorial design of ACTIVE Program)

**Authors / Autori:** S. Yusuf and S. Connolly on behalf of the ACTIVE Investigators. Population Health Research Institute, McMaster University and Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canada

**Presenter / Predavač:** Salim Yusuf, Canada / Kanada

### Sažetak

Jedan od najjačih faktora rizika za razvoj fibrilacije atrijske (FA) je povišeni arterijski tlak (AT). Moždani udar i zatajivanje srca, uobičajene komplikacije FA, također su povezane s povišenim AT. Dosadašnje studije na manjem broju ispitanika su dale naslutiti da blokada RAAS može biti korisna kod FA. Međutim, sniženje AT ili blokada RAAS, nisu bili istraživani u velikim studijama koje su uključile pacijente s FA. Procijenili smo usporedive učinke irbesartana, blokatora angiotenzinskih receptora (ciljana doza 300mg/dnevno) i placeba tijekom prosječnog trajanja od 4,1 godine, na smanjenje učestalosti velikih vaskularnih događaja (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar: prvi zajednički primarni) i zatajivanja srca (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar: drugi zajednički primarni) na 9.016 pacijenata s FA koji se liječe uobičajenom skrbi. Ispitanici uključeni u ovu studiju bili su sastavni dio dvije paralelne studije (ACTIVE-A i ACTIVE-W) koja su uključivale više od 14.000 pacijenata i koristile djelomičan faktorski dizajn.

Vrijednost AT na početku studije iznosila je 138/75 mmHg, a srednja dob je bila 69,5 godina. Snižavanje vrijednosti AT je bilo skromno (-2,6/-1,9 mm Hg) s irbesartanom u usporedbi s placebom. Irbesartan nije smanjio rizik od prvog zajedničkog primarnog ishoda (5,4% godišnje u svakoj skupini), no uz irbesartan je registrirana niža stopa drugog zajedničkog primarnog ishoda (7,3% prema 7,7%  $p=0.12$ ), što je bilo većinom zbog značajnog smanjenja rizika od hospitalizacije zbog zatajivanja srca (3,2% godišnje u placebo skupini prema 2,7% s irbesartanom — za 14%;  $p=0.018$ ). Analiza ponovljenih epizoda drugog zajedničkog primarnog ishoda (39,6% s irbesartanom prema 44,3% s placebom) je naznačila jasnije razlike (RR= 0.89; CI 0.82-0.98;  $p=0.06$ ). *Post hoc* analiza je utvrdila znatno smanjenje rizika od nastanka složenog ishoda (moždani udar, embolije koja nije uključivala središnji živčani sustav i tranzitornih ishemijskih ataka; 3,4% godišnje u placebo skupini prema 2,9% s irbesartanom) za 13% ( $p=0.02$ ), uz niže stope svake komponente složenog ishoda.

Broj hospitalizacija (4.055 placebo prema 3.816 irbesartan;  $p=0.004$ ) i dana hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga bio je znatno smanjen (39.941 na placebo prema 36.480 na irbesartanu;  $p=0.0001$ ). Podnošljivost irbesartana je bila dobra, a registrirana je slična učestalosti prekida uzimanja lijeka kao i u placebo skupini.

**Zaključci:** Skromno snižavanje vrijednosti AT postignuto irbesartanom u ovoj normotenzivnoj populaciji s FA je povezano sa smanjenjem učestalosti hospitalizacija zbog zatajivanja srca i tromboembolijskih događaja, no ne i smanjenja smrtnosti ili učestalosti infarkta miokarda. Ovi rezultati upućuju da vrijedi ispitati utjecaj višeg stupnja snižavanja vrijednosti AT koji može potencijalno dovesti do većih smanjenja učestalosti tromboembolijskih epizoda i zatajivanja srca.

## A randomized evaluation of irbesartan versus placebo in patients with Atrial Fibrillation (factorial design of ACTIVE Program)

### Abstract

One of the strongest risk factors for the development of atrial fibrillation (AF) is elevated blood pressure (BP). Stroke and heart failure which are common complications of AF are also related to elevated BP. Small trials have suggested that blockade of RAAS may be beneficial in AF. However, BP lowering or blockade of RAAS, has not been studied in large trials of patients with AF. We evaluated the comparative effects of irbesartan, an angiotension receptor blocker, (target dose 300mg/day) or placebo given for a mean of 4.1 years, in reducing major vascular events (CV death, MI or stroke: first co-primary) and heart failure (CV death, MI stroke: second co-primary) in 9016 patients with AF receiving usual care. These patients were drawn from two parallel trials (ACTIVE-A and ACTIVE-W) involving over 14,000 patients utilizing a partial factorial design.

BP at entry was 138/75 mm Hg; mean age was 69.5 years. The reduction in BP was modest (-2.6/-1.9 mm Hg) with irbesartan compared to placebo. Irbesartan did not reduce the risk of the first co-primary outcome of CV death, myocardial infarction or stroke (5.4% per year in each group), but there was a lower rate of the second co-primary CV death, MI, stroke and heart failure hospitalizations (7.3% vs 7.7%  $p=0.12$ ) with irbesartan, which was chiefly due to a significant reduction in the risk of heart failure hospitalization (3.2% per year in the placebo group versus 2.7% with irbesartan by 14%,  $p=0.018$ ). Recurrent event analysis of the second co-primary (39.6% with irbesartan vs. 44.3% with placebo) indicated clearer differences (RR = 0.89, CI = 0.82 to 0.98 ;  $p=0.06$ ). *Post hoc* analysis indicated a significant reduction in the risk of the composite of stroke, non-central nervous system embolism and transient ischemic attacks (3.4% per year in the placebo group versus 2.9% with irbesartan) by 13% ( $p=0.02$ ), with consistently lower rates of each component of the composite.

The number of admissions in hospital (4055 placebo vs. 3816 irbesartan;  $p=0.004$ ) and days hospitalized for cardiovascular reasons were significantly reduced (39,941 placebo vs. 36,480 irbesartan;  $p=0.0001$ ). Irbesartan was well tolerated with similar rates of drug discontinuation compared to placebo.

**Conclusions:** The modest BP lowering achieved with irbesartan in this "normotensive" population with AF was associated with reductions in heart failure hospitalizations and thromboembolic events, but not in death or myocardial infarction. These findings suggest that the impact of larger degrees of BP lowering are worth exploring and may potentially lead to larger reductions in thromboembolic events and heart failure.



## Europsko CRT istraživanje

## European CRT Survey

**Authors / Autori:** Kenneth Dickstein, Nigussie Bogale, Silvia Priori, Angelo Auricchio, John G. Cleland, Anselm Gitt, Tobias Limbourg, Cecilia Linde, Dirk J van Veldhuisen, Josep Brugada

**Presenter / Predavač:** Nigussie Bogale, Norway / Norveška

### Sažetak

**Ciljevi:** Europsko istraživanje resinkronizacijske terapije srca (CRT) zajednička je inicijativa Europskog kardiološkog društva — Heart Failure Association (HFA) i European Heart Rhythm Association (EHRA). Primarni cilj ovog istraživanja je prikaz trenutne europske prakse vezane za ugradnju CRT.

**Metode i rezultati:** Podaci su prikupljeni iz 141 centra iz 13 europskih zemalja od niza pacijenata kojima je između studenoga 2008. i lipnja 2009. godine uspješno ugrađen CRT uređaj s ili bez ICD. Uključeno je 2.438 pacijenata. Srednja dob pacijenata je bila 70 godina (IQR 62-76), a 31% je imalo  $\geq 75$  godina. 78% ispitanika je bilo u NYHA III. ili IV. stupnju, a 22% u I. ili II. stupnju. Srednja vrijednost ejectiveske frakcije je bila  $27\% \pm 8$ , a srednje trajanje QRS kompleksa  $15\text{ms} \pm 32$ . Trajanje QRS-a kod 9% ispitanika je bilo  $< 120\text{ms}$ . Fibrilacija atriya je registrirana kod 23%. 26% pacijenata je već prethodno imalo ugrađen trajni elektrostimulator ili ICD. 76% postupaka su učinili elektrofiziolozi. 82% ugradnji uređaja je bilo uspješno, a prosječno trajanje hospitalizacije je iznosilo tri dana (IQR 2-7). 73% pacijenata je dobilo CRT-D uređaj koji je češće ugrađen u muškaraca, mlađih pacijenata i kod onih s ishemijskom bolesti srca. Prosječno trajanje QRS kompleksa pri otpustu je smanjeno na  $133\text{ms} \pm 27$  ( $p < 0.0001$ ). Učestalost periproceduralnih komplikacija je bila usporediva s podacima iz randomiziranih studija.

**Zaključak:** Ovo CRT istraživanje donosi važne informacije koje opisuju trenutnu europsku praksu vezano za demografske karakteristike pacijenata, kriterije odabira, rutinske postupke i stanje pri otpustu. Podaci bi trebali biti korisni kod odabira načina liječenja pojedinih pacijenata te za nacionalnu praksu, a obzirom na međunarodna iskustva.

## Prevenција iznenadne srčane smrti kod pacijenata nakon infarkta miokarda: stratifikacija rizika, učestalost ICD terapije i posljedični dugoročni ishodi: završni rezultati njemačkog registra PreSCD II

**Authors / Autori:** H. Voeller, W. Kamke, H. U. Klein, M. Block, R. Reibis, S. Treusch, K. Contzen, K. Wegscheider

**Presenter / Predavač:** Voeller Heinz, Germany / Njemačka

### Sažetak

**T**renutne smjernice preporučaju terapiju implantabilnim kardioverter defibrilatorom (ICD) za primarnu prevenciju iznenadne srčane smrti (SCD) kod pacijenata sa sniženom funkcijom lijeve klijetke (LVEF = 30-35%) nakon više od 40 dana od nastanka infarkta miokarda (IM). Cilj prospektivnog *Prevention of Sudden Cardiac Death II* (PreSCD

### Abstract

**Aims:** The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey is a joint initiative taken by the Heart Failure Association (HFA) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the European Society of Cardiology. The primary aim of this Survey is to describe current European practice associated with CRT implantations.

**Methods and results:** 141 centres from 13 European countries contributed data from consecutive patients successfully implanted with a CRT device with or without an ICD between November 2008 and June 2009. 2438 patients were enrolled. The median age of patients was 70 years (IQR 62-76) and 31 % were  $\geq 75$  years. 78 % were in NYHA functional class III or IV and 22 % in I or II. The mean ejection fraction was  $27\% \pm 8$  and the mean QRS duration  $157\text{ms} \pm 32$ . QRS duration was  $< 120\text{ms}$  in 9 %. Atrial fibrillation was reported in 23 %. 26 % of patients had a previously implanted permanent pacemaker or ICD. 76 % of procedures were performed by an electrophysiologist. 82 % had an elective admission for implantation and the median duration of hospitalisation was 3 days (IQR 2-7). 73 % received a CRT-D device which was more often implanted in men, younger patients and with ischaemic aetiology. The mean QRS duration was reduced to  $133\text{ms} \pm 27$  ( $p < 0.0001$ ) at discharge. Peri-procedural complication rates were comparable to the rates reported in randomized trials.

**Conclusion:** This CRT Survey provides important information describing current European practice with regard to patient demographics, selection criteria, procedural routines and status at discharge. These data should be useful for benchmarking individual patient management and national practice against wider experience.

## Prevention of Sudden Cardiac Death in Post Myocardial Infarction Patients: Risk Stratification, ICD Therapy Penetration and Related Longterm Outcome: Final Results of the German PreSCD II Registry

### Abstract

**C**urrent guidelines recommend implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy for primary prevention of sudden cardiac death (SCD) in patients with reduced left ventricular function (LVEF = 30-35%) more than 40 days after myocardial infarction (MI). The aim of the prospective *Prevention of Sudden Cardiac Death II* (PreSCD II) registry



II) registra bilo je istraživanje primjene terapije ICD kod pacijenata nakon IM te procjena dugoročnog preživljavanja u svakodnevnoj praksi.

**Metode:** 10.612 uzastopnih pacijenata nakon IM ( $61 \pm 12$  godina, 76% muškaraca) je uključeno u 19 centara za kardiološku rehabilitaciju u Njemačkoj od prosinca 2002. do svibnja 2005. Svi pacijenti s LVEF  $\leq 40\%$  zajedno s nasumičnim poduzorkom pacijenata s očuvanom funkcijom lijeve klijetke (LVEF  $>40\%$ ) su praćeni tijekom 36 mjeseci. Kako bi se kategorizirali pacijenti s ICD terapijom primijenjena je logistička regresijska analiza. Za studiju ukupnog preživljavanja su korišteni Cox proporcionalni modeli rizika s ICD terapijom kao vremenski ovisnom kovarijantom.

**Rezultati:** 77,4% od svih pacijenata je uključeno unutar 60 dana, a 10,7% nakon više od jedne godine od nastanka IM. 269 pacijenata (2,5%, skupina 1) je imalo LVEF = 30%, a 727 pacijenata (6,9%, skupina 2) je imalo LVEF 31-40%. Praćenje je obavljeno na ukupno 2.058 pacijenata, 259 u skupini 1, 693 u skupini 2 i 1.106 u skupini 3 (LVEF  $>40\%$ ). Ukupno 75 pacijenata je dobilo ICD unutar 4 mjeseca nakon stratifikacije rizika, 57 (22%) iz skupine 1 i 15 (2,2%) iz skupine 2. Nakon 36 mjeseci 142 (6,9%) pacijenta su dobila ICD, 47% njih unutar jedne godine od nastanka IM. Ugradnja ICD je većinom bila vođena LVEF = 30% i u manjoj mjeri nepostojanom ventrikularnom tahikardijom, ranijom sinkopom, stupnjem NYHA II-IV, produljenim QRS, renalnom insuficijencijom i davno preboljenim IM. ICD pacijenti su imali 44% niži mortalitet (HR 0.56: 95% CI 0.32-1.01;  $p=0.053$ ) od pacijenata bez ICD terapije. Postojao je značajan trend prema nižem mortalitetu pacijenata koji su dobili ICD ako je uređaj ugrađen u kasnijem tijeku IM ( $p<0.001$ ).

**Zaključci:** Registar PreSCD II pokazao je nisku učestalost pacijenata sa smanjenom funkcijom lijeve klijetke nakon IM. Malo pacijenata s indikacijom za ICD temeljenom na smjernicama je i dobilo ICD uređaj. Mortalitet je snižen u slučajevima kad je ICD ugrađen u kasnijem tijeku nakon IM.

was to investigate daily practice of ICD therapy in post-MI patients and to evaluate their long-term survival.

**Methods:** 10,612 consecutive post MI patients ( $61 \pm 12$  years, 76% male) were enrolled in 19 cardiac rehabilitation centers in Germany from December 2002 to May 2005. All patients with LVEF  $\leq 40\%$  together with a random subsample with preserved left ventricular function (LVEF  $> 40\%$ ) were followed for 36 months. Logistic regression modeling was applied to characterize patients with ICD therapy. Cox proportional hazard models with ICD therapy as time-dependent covariate were used to study overall survival.

**Results:** 77.4% of all patients were enrolled within 60 days, 10.7% more than one year after MI. 269 patients (2.5%, Group 1) had LVEF = 30% and 727 patients (6.9%, Group 2) had LVEF 31-40%. Follow-up was performed in a total of 2,058 patients, 259 in Group 1, 693 in Group 2 and 1,106 in Group 3 (LVEF  $>40\%$ ). Seventy-five patients received an ICD within four months after risk stratification, 57 (22%) in Group 1 and 15 (2.2%) in Group 2. After 36 months 142 (6.9%) patients had received an ICD, 47% of them within one year after their index MI. ICD implantation was mainly driven by LVEF = 30% and to a lesser extent by non-sustained ventricular tachycardia, prior syncope, NYHA II-IV, prolonged QRS, renal insufficiency, and more remote index MI. ICD patients had an adjusted 44% lower mortality (HR 0.56, 95% CI 0.32-1.01;  $p=0.053$ ) than comparable patients without ICD therapy. There was a significant trend towards lower mortality of ICD recipients if the device was implanted in the remote phase of MI ( $p<0.001$ ).

**Conclusions:** The PreSCD II registry showed a low prevalence of patients with reduced left ventricular function after MI. Few patients with guideline-based ICD indication received ICD therapy. Mortality was reduced if an ICD was implanted late after MI.

## Smanjenje rizika od zatajavanja srca s preventivnom srčanom resinkronizacijskom terapijom: studija MADIT-CRT

**Authors /Autori:** Arthur J. Moss; W. Jackson Hall; David S. Cannom; Helmut Klein; Mary W. Brown; James P. Daubert; N.A. Mark Estes III; Elyse Foster; Henry Greenberg; Steven L. Higgins; Marc A. Pfeffer; David Wilber; Wojciech Zareba

**Presenter / Predavač:** Arthur J Moss, United States of America / Sjedinjene Američke Države

### Sažetak

Ova studija je zamišljena kako bi se ustanovilo može li resinkronizacijska terapija srca sniziti mortalitet i pojavnost zatajavanja srca kod pacijenata s blagim kardijalnim simptomima, sniženom ejekcijom i širokim QRS kompleksom.

**Metode:** Tijekom 4,5 godine uključili smo i pratili 1.820 pacijenata s ishemijskom ili neishemijskom kardiomiopatijom, ejekcijom od 0,30 ili manje, QRS od 130 ms ili više i NYHA simptomima stupnja I ili II. Paci-

## Reduction in the risk of heart failure with preventive cardiac resynchronization therapy: MADIT-CRT Trial

### Abstract

This trial was designed to determine if cardiac resynchronization therapy would reduce mortality and heart failure events in patients with mild cardiac symptoms, reduced ejection fraction, and wide QRS complex.

**Methods:** Over the course of 4.5 years, we enrolled and followed 1820 patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy, ejection fraction 0.30 or less, QRS 130 ms or more, and New York Heart class I or II symptoms. Patients were randomly assigned in a 3:2 ratio to receive



jenti su nasumično podijeljeni u skupine u omjeru od 3:2 obzirom jesu li dobili resinkronizacijsku terapiju srca s defibrilatorom (1.089 pacijenata) ili implantibilni defibrilator (731 pacijent). Primarni ishod je bila ukupna smrtnost ili epizoda srčanog zatajivanja, ovisno o tome što bi nastupilo prije.

**Rezultati:** Tijekom prosječnog razdoblja praćenja od 2,4 godine, 17,2% pacijenata iz resinkronizacijske skupine i 25,3% iz skupine s defibrilatorom je doživjelo primarni ishod. Omjer rizika u korist terapije resinkronizacijom je bio 0.66 (95 posto CI 0.52-0.84;  $P=0.001$ ), uz sličnu dobit za pacijente s ishemijskom i neishemijskom kardiomiopatijom. Superiornost resinkronizacijske terapije proizlazi iz 41% smanjenja rizika od prvog zatajivanja srca, nalaz koji je primarno bio očit kod pacijenata s QRS od 150 ms ili više. Resinkronizacijska terapija je bila povezana sa značajnim smanjenjem volumena lijeve klijetke i poboljšanjem ejekcijske frakcije. Ozbiljne nuspojave su bile rijetke.

**Zaključak:** Resinkronizacijska terapija smanjuje rizik od epizoda zatajivanja srca kod relativno asimptomatskih pacijenata s niskom ejekcijskom frakcijom i širokim QRS kompleksom. Ova terapija osigurava učinkovitu prevenciju zatajivanja srca kod kardijalno rizičnih pacijenata.

**Discussant / Diskutant:** Breithardt Guenter, Germany / Njemačka

## Izvešće

Resinkronizacijska terapija srca (CRT) dovodi do progresivnog reverznog remodeliranja lijeve klijetke i usporava progresiju bolesti kod pacijenata s NYHA III. ili IV. stupnjem zatajivanja srca. Njena uspješnost za pacijente s manje ozbiljnim stupnjem zatajivanja srca testirana je u studiji MADIT-CRT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial — Cardiac Resynchronization Therapy*) koju je predstavio A. Moss. Studija je randomizirala 1.820 pacijenata stupnja NYHA I. ili II. stupnja na ili bez CRT. Svi pacijenti su bili kandidati za ICD, morali su imati širinu QRS-a od 0,13s ili više i ejekcijsku frakciju lijeve klijetke od 0,30 ili nižu.

Tijekom praćenja, 17,2% pacijenata u skupini za resinkronizaciju i 25,3% u ICD skupini doživjeli su primarni ishod (ukupna smrtnost ili epizoda zatajivanja srca, što god bi nastupilo prije; omjer rizika 0.66; 95% CI 0.52-0.84;  $P=0.001$ ), uz sličnu korist za pacijente s ishemijskom i neishemijskom kardiomiopatijom. Superiornost resinkronizacijske terapije proizlazi iz 41% smanjenja rizika od prvog zatajivanja srca, bez učinka na 3% godišnju smrtnost u obje skupine. Resinkronizacijska terapija bila je povezana sa značajnim smanjenjem volumena lijeve klijetke i poboljšanjem ejekcijske frakcije.

Zaključci studije MADIT-CRT-a su pokazali da CRT može, remodeliranjem lijeve klijetke, odgoditi progresiju bolesti kod pacijenata sa NYHA I. ili II. stupnjem zatajivanja srca. Ovo je sukladno s prethodnom manjom studijom (REVERSE, 610 pacijenata) koja nije dosegla statistički značaj klinički složenog odgovora na srčano zatajivanje, jer je uspoređivala samo postotak pacijenata koji su doživjeli pogoršanje (primarni ishod). Međutim, sekundarni ishodi su bili u skladu s rezultatima mnogo veće studije MADIT-CRT vezanima za remodeliranje lijeve klijetke i smanjenja

cardiac resynchronization therapy with defibrillator (1089 patients) or an implanted defibrillator (731 patients). The primary end point was all cause mortality or heart failure event, whichever occurred first.

**Results:** During an average follow-up of 2.4 years, 17.2 percent of patients in the resynchronization group and 25.3 percent in the defibrillator group experienced a primary end point. The hazard ratio in favor of resynchronization therapy was 0.66 (95 percent confidence interval, 0.52 to 0.84;  $P=0.001$ ), with similar benefit in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. Superiority of cardiac resynchronization therapy was driven by 41 percent reduction in the risk of a first heart failure event, a finding that was evident primarily in patients with QRS of 150 ms or more. Resynchronization therapy was associated with significant reduction in left ventricular volumes and improvement in ejection fraction. Serious adverse events were infrequent.

**Conclusion:** Cardiac resynchronization therapy decreases the risk of heart failure events in relatively asymptomatic patients with low ejection fraction and wide QRS complex. This therapy provides effective prevention for heart failure in these at-risk cardiac patients.

## Report

Cardiac resynchronization therapy (CRT) induces progressive reverse LV remodeling and slows disease progression in patients with NYHA class III or IV heart failure. Whether it may also be beneficial in patients with less severe heart failure, was tested in the the MADIT-CRT trial (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial — Cardiac Resynchronization Therapy*) presented by A. Moss during the Hot Line Session. The trial randomised 1820 NYHA class I or II patients to CRT or no CRT. All patients were candidates for an ICD, had to have a QRS width of 0.13s or greater and a left ventricular ejection fraction of 0.30 or less.

During follow-up, 17.2% of patients in the resynchronization group and 25.3 % in the ICD group experienced the primary end point of all cause mortality or a heart failure event whichever occurred first (Hazard Ratio 0.66, 95% confidence interval 0.52 to 0.84;  $P=0.001$ ), with similar benefit in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. Superiority of resynchronization therapy was driven by a 41 % reduction in the risk of a first heart failure event without an effect on the 3% annual mortality in each treatment group. Resynchronization therapy was associated with significant reduction in left ventricular volumes and improvement in ejection fraction.

Conclusions MADIT-CRT has shown that CRT may delay disease progression in heart failure class I or II patients through left ventricular remodeling. This is consistent with a prior smaller trial (REVERSE, 610 patients) that did, however, not reach statistical significance of a heart failure clinical composite response which compared only the percentage of patients worsened (primary end point). However, secondary endpoints were in line with the much larger MADIT-CRT trial results concerning left ventricular remodelling and reduction in the need for heart failure hospitali-



potrebe za hospitalizacijom zbog zatajivanja srca. CRT je učinkovita terapija koja poboljšava simptome vezane uz zatajivanje srca kod pacijenata s lošom funkcijom lijevog ventrikula (EF <0,30 u MADIT-CRT ili <0,40 u REVERSE) koji su često pogodni za primarnu prevenciju implantacijom ICD uz ishemijsku ili neishemijsku etiologiju i široke QRS komplekse od >0,12s (REVERSE) ili >0,13s (MADIT-CRT) bez ili s minimalnim simptomima.

**Otvorenja pitanja:** Jesu li dokazi jednako snažni za pacijente u I. i II. stupnju? Na ova i druga pitanja moglo bi se odgovoriti spajanjem originalnih podataka iz obje studije u meta-analizu. Karakteristike pacijenata nisu bile znatno različite u prethodnim ICD studijama, naročito vezano za ejekcijsku frakciju. Bismo li trebali redefinirati trenutne smjernice za primarnu ICD ugradnju tako da uključuju CRT za sve pacijente s trajanjem QRS od >0,13s (ili >0,12s kao u REVERSE) ili bi granica trebala biti 0,15s na što upućuje analiza podskupina iz obje studije? Da li bi trebalo uključiti parametre disinkronije?

Smrtnost u pacijenata sa zatajivanjem srca I. i II. stupnja je mala. Međutim, ako se primjenom CRT uspori dugoročna progresija bolesti, podrazumijeva li to i manju smrtnost uz normalnu progresiju bolesti, sve dok nema dodatnih rizika? Moguće će biti teško pronaći odgovor na ovo pitanje jer dosadašnji podaci MADIT-CRT i REVERSE studija čine novu randomiziranu studiju, s ili bez CRT, teško izvedivom ili čak nemogućom, budući da bi kao mortalitetna studija zahtijevala veoma veliki uzorak.

## Beta-blocker CONTinuation Versus INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode: studija B-CONVINCED

**Authors / Autori:** Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, Jegou A, Bauer F, Trochu JN, Bouzamondo A, Tanguy ML, Lechat P, for the B-CONVINCED investigators

**Presenter / Predavač:** Guillaume Jondeau, France / Francuska

### Sažetak

**N**ije jasno treba li terapiju beta-blokatorima (BB) obustaviti tijekom akutno dekompenziranog zatajivanja srca (ADHF).

U randomiziranoj, kontroliranoj, otvorenoj, studiji neinferiornosti usporedili smo nastavak s prestankom terapije BB tijekom ADHF kod pacijenata s sistoličkom funkcijom lijeve klijetke <40%, koji su prethodno bili na stabilnoj terapiji BB. Uključeno je 169 pacijenata, od kojih je evaluirano njih 147. Srednja dob je bila 72±12 godina, 65% su bili muškarci.

Prema nalazu liječnika koji nisu znali primaju li pacijenti BB ili ne, nakon 3 dana 92,8% pacijenata koji su nastavili terapiju BB doživjeli su poboljšanje zaduhe i općeg stanja prema 92,3% pacijenata kojima su BB obustavljeni. To je bio glavni ishod, gornja granica za unilateralni 95% CI razlike (6,6%) je manja od unaprijed određene gornje granice (12,5%), što govori za neinferiornost. Slični nalazi su dobiveni nakon 8 dana kad je procjena bila od strane

sations. CRT is an effective therapy in improving heart failure related manifestations in patients with poor left ventricular function (EF <0.30 like in MADIT-CRT or <0.40 like in REVERSE) who frequently are eligible for primary prevention ICD implantation with an ischemic or non-ischemic aetiology and broad QRS complexes of >0.12 s (REVERSE) or >0.13 s (MADIT-CRT) but with no or only minimal symptoms.

**Open Issues:** Is the evidence similarly strong for class I and II patients? This and other questions might be answered by merging the original data from both trials into a meta-analysis. Patient characteristics were not much different from previous ICD trials, especially with regard to ejection fraction. Should we re-define the present guidelines for primary ICD implantation to include CRT and, if so, to all patients with a QRS duration of >0.13s (or >0.12s like in REVERSE)? Or should there be a cut-off of about 0.15s as suggested by the subgroup analyses in both trials? Should parameters of dyssynchrony be added?

Mortality in class I and II heart failure patients is low. However, if progression of the disease on the long-term is retarded by CRT, does this translate into a lower mortality as the disease would normally progress and as long as no competing risks occur? It may be difficult to find an answer to this issue since the present data by MADIT-CRT but also REVERSE may make it at least difficult if not impossible to do another randomised trial with and without CRT which, as a mortality trial, would require a very large population.

## B-CONVINCED. Beta-blocker CONTinuation Versus INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode

### Abstract

**W**hether or not beta-blocker therapy should be stopped during acutely decompensated heart failure (ADHF) is unsure.

In a randomised, controlled, open labelled, non inferiority trial, we compared beta-blockade continuation versus discontinuation during ADHF in patients with LVEF below 40% previously receiving stable beta-blocker therapy. 169 patients were included, among which 147 were evaluable. Mean age was 72±12 years, 65% were males.

After 3 days, 92.8% of patients pursuing beta-blockade improved for both dyspnea and general well being according to a physician blinded for therapy vs. 92.3% of patients stopping beta-blocker. This was the main end point and the upper limit for unilateral 95% CI for the difference (6.6%) is lower than the predefined upper limit (12.5%), indicating non-inferiority. Similar findings were obtained at 8 days and when evaluation was made by the patient. Plasma BNP at day 3, length of hospital stay, re-hospitalisation rate





pacijenta. Vrijednost BNP u plazmi 3. dana, duljina bolničkog liječenja, stopa rehospitalizacije i stopa smrti nakon tri mjeseca su također bili slični. Terapija BB je nakon tri mjeseca primjenjivana kod 90% pacijenata prema 75% ( $p < 0.05$ ).

Tijekom ADHF, nastavak terapije BB nije povezan s odgođenim ili djelomičnim poboljšanjem stanja nego s većom stopom kronične primjene terapije nakon tri mjeseca, što predstavlja već dobro poznatu dobrobit.

## Utjecaj postignute srčane frekvencije i smanjenja srčane frekvencije na kardiovaskularne ishode: analiza ivabradin skupine iz studije BEAUTiFUL

**Presenter / Predavač:** Kim Fox, United Kingdom / Velika Britanija

**Discussant / Diskutant:** Michael Boehm, Germany / Njemačka

### Izvješće

Studija BEAUTiFUL je bila dvostruko slijepa, placebo kontrolirana randomizirana studija koja je uključila 10.917 pacijenata s dokazanom koronarnom bolesti srca i disfunkcijom lijeve klijetke (EF  $< 40\%$ ). Pacijenti su randomizirani na ivabradin ili placebo povrh liječenja na temelju smjernica. U svih ispitanika u studiji BEAUTiFUL, sniženje srčane frekvencije s ivabradinom nije smanjilo složeni primarni ishod: kardiovaskularna smrt, prijem u bolnicu uslijed akutnog infarkta miokarda ili prijem u bolnicu radi novonastalog ili pogoršanja zatajivanja srca. Svega 28% pacijenata na ivabradinu je prekinulo liječenje zbog bradikardije, a na kraju studije u svih ispitanika razlika u frekvenciji srca između placebo i ivabradin skupine iznosila je svega 5,6 otkucaja/min. Stoga je trenutna subanaliza podataka studije BEAUTiFUL imala za cilj istražiti da li promjena srčane frekvencije, procijenjena pomoću promjene vrijednosti na početku studije i one nakon mjesec dana od uključanja, može biti predskazatelj ishoda. Razlika i postignuta frekvencija srca su evaluirani kao kvartile onim pacijentima koji su početnu frekvenciju imali iznad 70/min i bili liječeni ivabradinom.

Najveća kvaliteta analize i programa BEAUTiFUL je u fiziološkom objašnjenju snižavanja frekvencije srca, što je povezano s kardiovaskularnim ishodima kod pacijenata s vaskularnom bolesti i kroničnim zatajivanjem srca. Pored toga, podaci o ispitanicima iz studije BEAUTiFUL omogućuju nam da uočimo kako visoka učestalost ponovnih vaskularnih epizoda kao i progresija oslabljene funkcije lijeve klijetke dovodi do zatajivanja srca. Podanaliza studije BEAUTiFUL je postavila jasno pitanje, obzirom na činjenicu da registrirana visoka učestalost prekida liječenja (28%) i mala razlika između placebo i ivabradin skupine (5,6 otkucaja/min) mogu biti uzrokom izostanka primarnog složenog ishoda. Stoga je postojala potreba za daljnjom analizom učinaka određenih stopa snižavanja frekvencije srca kod ovih ispitanika.

Analizirana je podgrupa u kojoj je dokazana jasna povezanost između ishoda i frekvencije srca više od 70/min iz studije BEAUTiFUL. Ovaj način analize je mogao

and death rate after 3 months were also similar. Beta-blocker therapy at 3 months was given to 90% of patients vs. 76% ( $p < 0.05$ ).

During ADHF, continuation of beta-blocker therapy is not associated with delayed or lesser improvement, but with a higher rate of chronic prescription of beta-blocker therapy after 3 months, the benefit of which is well established.

## The impact of achieved heart rate and reduction in heart rate on cardiovascular outcomes: an analysis of the Ivabradine arm of the BEAUTiFUL trial

### Report

The BEAUTiFUL trial was a double-blind, placebo-controlled randomized trial on 10917 patients with documented coronary artery disease and left ventricular dysfunction (EF  $< 40\%$ ). Patients were randomized to ivabradine or placebo on top of evidence based treatments. In the overall population of BEAUTiFUL, heart rate reduction by ivabradine did not reduce the primary composite endpoint of cardiovascular death, admission to hospital for acute myocardial infarction or admission to hospital for new onset or worsening of heart failure. Interestingly, 28% of patients on ivabradine discontinued drug treatment mainly due to bradycardia and there was only a 5,6 bpm difference in heart rate between placebo and ivabradine at the end of the study in the total population. Therefore, the present subanalysis of the BEAUTiFUL data aimed at investigating whether heart rate response evaluated by heart rate change from baseline to one month and heart rate achieved at one month was predictive to evaluate outcomes in this patient population. Heart rate difference and heart rate achieved were evaluated as quartiles in those patients at a baseline heart rate above 70 bpm and on treatment with ivabradine.

The major strength of the analysis and the BEAUTiFUL programme in general is the clear physiological rationale of heart rate reduction. Heart rate is associated with cardiovascular outcomes in patients with vascular disease and chronic heart failure. Furthermore, the BEAUTiFUL population offers opportunity to observe high rates of vascular re-events as well as a progression of impaired left ventricular function to overt heart failure. The subanalysis of BEAUTiFUL asked a clear question, because the high rate of discontinuations (28%) and a small difference between placebo and ivabradine (5,6 bpm) in the total population of BEAUTiFUL might have represented one cause of missing the primary composite. Thus, there was need to further analyze the effects of certain degrees of heart rate lowering in this population.

The subgroup was taken, in which a clear association of outcomes to a heart rate above 70 bpm was shown in BEAUTiFUL. This way of analysis could have been ham-



ograničiti pristranost pri odabiru. Potrebno je napomenuti da je podgrupa svih BEAUTIfUL ispitanika (>70/min) podijeljena na podgrupu liječenu ivabradinom te je dalje podijeljena na četiri podskupine prema kvartilama dostignute frekvencije srca i kvartilama ovisno o promjeni frekvencije. Stoga je studija stepeničasto formirala skupine koje bi mogle dovesti do pristranosti. Odgovor srčanog ritma nakon mjeseca dana je povezan s kardiovaskularnim ishodišta tijekom cijelog razdoblja studije. Ostaje otvoreno pitanje koliki je rizik za pacijente pri dugotrajnom snižavanju frekvencije ili kasnijem postupnom snižavanju frekvencije.

Interesantno je da je postojala jasna veza između postignute frekvencije i odgovora frekvencije nakon mjesec dana s vaskularnim ishodištima (hospitalizacija zbog akutnog infarkta miokarda, progresije zatajivanja srca) o čemu svjedoče hospitalizacije zbog novonastalog ili pogoršanja zatajivanja srca. Ovo je u suprotnosti prema podacima svih ispitanika studije BEAUTIfUL u kojoj ishodišta vezani za zatajivanje srca nisu značajno povezani s frekvencijom srca. Međutim, ova stroga i detaljnija analiza je postavila hipotezu da snižavanje srčanog ritma kod pacijenata s visokim frekvencijama srca može biti korisno i kod ispitanika sa zatajivanjem srca, što je trenutno predmet istraživanja studije SHIfT. Ostaje otvoreno pitanje je li je ishod bolji kod pacijenata koji mogu sniziti frekvenciju primjenom ivabradina ili je li smanjena učestalost epizoda stvarno posljedica farmakoloških učinaka na frekvenciju zbog djelovanja samog ivabradina. Podanaliza podataka studije BEAUTIfUL je analiza koja stvara jasnu i snažnu hipotezu. U prospektivnim studijama, koje trebaju uključiti pacijente sa srčanim zatajivanjem i koronarnom bolesti srca, potrebna je dodatna evaluacija koja mora uzeti u obzir postignutu frekvenciju srca, kao i stupanj njenog snižavanja.

## Učinci rosuvastatina na pojavu fibrilacije atrijske: popratni rezultati studije GISSI-HF

**Authors / Autori:** Aldo P. Maggioni, Gianna Fabbri, Donata Lucci, Roberto Marchioli, Maria Grazia Franzosi, Roberto Latini, Gian Luigi Nicolosi, Maurizio Porcu, Franco Cosmi, Severo Stefanelli, Gianni Tognoni, Luigi Tavazzion behalf of the GISSI-HF Investigators

**Prsentar / Predavač:** Aldo Pietro Maggioni, Italy / Italija

### Sažetak

**Ciljevi:** Cilj ove popratne analize baze podataka studije GISSI-HF je procjena učinaka rosuvastatina na pojavnost fibrilacije atrijske (FA) kod ispitanika s kroničnim zatajivanjem srca (KZS) koji na početku studije nisu imali FA.

**Metode i rezultati:** GISSI-HF je bila dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija kojom su testirani n-3 PUFA i rosuvastatin prema odgovarajućeg placeba kod pacijenata s KZS. Pojava FA je definirana kao prisutnost FA u elektrokardiogramu (EKG) učinjenom kod svakog posjeta za vrijeme studije ili FA kao uzroka pogoršanja KZS ili prijema u bolnicu ili kao epizoda tijekom hospitalizacije. Od 3.690 pacijenata (80,7%) bez FA na prvom EKG, 15,0% je razvilo FA tijekom prosječnog razdoblja praćenja u trajanju od 3,7 godine, od kojih je 258 bilo randomizirano na rosuvastatin (13,9%) prema 294 na placebo (16,0%). Iako

pered by selection bias. It has to be pointed out that a subgroup of the whole BEAUTIfUL population (> 70 bpm) was further divided into a subgroup of ivabradine treatment and finally further divided of four subgroups of quartiles of different heart rates achieved and in quartiles of different heart rate changes. Therefore, the study stepwise formed subgroups which might introduce a selection bias. Heart rate responses at one month was related to cardiovascular outcomes over the whole study period. The open question remains here what is the risk in patients with long lasting heart rate reduction or fading heart rate reduction later.

Interestingly, there was a clear association of achieved heart rates and heart rate responses at one month to vascular endpoints like hospitalization for acute myocardial infarction as well as to the progression to heart failure as evidenced by admission to hospital for new onset or worsening of heart failure. This contrasts to the total BEAUTIfUL population in which the heart failure related endpoints were not significantly associated with heart rate. However, this rigorous and more detailed analysis has raised the hypothesis that heart rate reduction in patients with higher heart rates might be beneficial also in the heart failure population, which is currently investigated in the SHIfT trial. However, it remains open whether outcome is better in those patients who are able to respond to heart rate lowering with ivabradine or whether the reduced event rate is due indeed to pharmacological effect of heart rate lowering by ivabradine itself. Therefore, the subanalysis of the BEAUTIfUL data is a very strong and clear hypothesis generating analysis. It has to be verified prospectively in trials on patients with heart failure and coronary artery disease taking into account the achieved heart rates and the amount of heart rate reduction.

## Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial

### Abstract

**Aims:** This ancillary analysis of the GISSI-HF database aims at assessing the effect of rosuvastatin on the occurrence of atrial fibrillation (AF) in patients with chronic heart failure (HF) who were not in AF at study entry.

**Methods and Results:** GISSI-HF was a double-blind, placebo-controlled trial testing n-3 PUFA and rosuvastatin versus corresponding placebos in patients with chronic HF. AF occurrence was defined as presence of AF in the electrocardiogram performed at each visit during the trial or AF as a cause of worsening HF or hospital admission or as an event during hospitalization. Among the 3690 patients (80.7%) without AF on their baseline electrocardiogram, 15.0% developed AF during a median follow-up period of 3.7 years, 258 randomized to rosuvastatin (13.9%) versus 294 allocated to placebo (16.0%). While the differ-



razlika kod standardne ( $p=0.097$ ) i multivarijatne analize s kliničkim varijablama ( $p=0.067$ ) nije bila značajna, ona je postala značajna nakon prilagodbe za kliničke varijable i nalaze laboratorijskih pregleda ( $p=0.039$ ), kliničke varijable, laboratorijske preglede i potporne terapije ( $p=0.038$ ).

**Zaključak:** Ova studija je pokazala da postoje dokazi o korisnom učinku rosuvastatina s obzirom na smanjenje pojave FA kod pacijenata s KZS. Potrebne su veće skupine ispitanika kako bi se dali definitivni odgovori na ovo pitanje.

**Discussant / Diskutant:** Harry Crijns, Netherlands / Nizozemska

## Izvješće

**F**ibrilacija atrijska (FA) često komplicira zatajivanje srca (ZS), ali i suprotno — u slučajevima zajedničke prisutnosti predstavljaju liječnicima nepodnošljivu kombinaciju. Pojava FA može pogoršati ZS, a moždani udari postaju učestaliji. Stoga predikcija i prevencija FA predstavljaju poželjne ciljeve.

Primjena standardnih antiaritmika u svrhu prevencije FA kod pacijenata sa ZS povezana je s višom smrtnošću. Za primarnu prevenciju FA kod ovih visokorizičnih pacijenata mogli bi biti pogodni nearitmijski lijekovi, poput ACE-inhibitora, angiotenzin-receptor blokatora i statina. Također, vani *upstream* učinci ovih skupina lijekova sprječavaju remodeliranje atrijske. Ovo je važno kod pacijenata sa ZS jer ovo stanje vodi ka širenju i fibrozi atrijske te FA. Ova stajališta podržavaju rezultati eksperimentalnih studija u kojima su atrijska fibroza i FA poboljšane na terapiju statinima.

Nedavna metaanaliza koja uključuje tri različite studije primarne prevencije nije pokazala znatan učinak statina u odnosu na pojavnost FA. Ovoj analizi se može pridodati studija GISSI-HF koja je predstavljena na godišnjem kongresu Europskog kardiološkog društva. GISSI-HF je utvrdila da rosuvastatin u usporedbi s placebom smanjuje — iako ne značajno — pojavnost FA sa 16% na otprilike 14% kod pacijenata s ZS. Nakon prilagodbe je postojala statistički značajna razlika u korist rosuvastatina, ali antiaritmijski učinak nije bio značajan te stoga ostaje pitanje je li supresija FA kod pacijenata sa ZS korisna ili samo ubija glasnik.

Strogo uzevši GISSI-HF nije bila studija primarne prevencije, jer je ~15% ispitanika prije studije imalo FA. Mnogo više pacijenata je imalo asimptomatsku FA, pošto detekcija FA prije uključivanja u studiju nije bila jasno provedena.

Ispitivači studije GISSI-HF su koristili vrijeme do novonastale FA kao ishod. Vrijeme do novonastale FA je s tehničkog stajališta vrlo jasna varijabla. Međutim, klinički gledano opterećenje FA ili progresija do perzistentnog oblika FA je od veće važnosti nego jedan pojedinačan događaj te bi prema mojem mišljenju trebala biti fokus liječenja pacijenata s ZS.

Krivulja preživljavanja prema Kaplan-Meieru pokazuje stepeničast porast kod svakog posjeta iako je većina pojavnosti FA otkrivena u to vrijeme, što navodi na činjenicu da su pacijenti imali asimptomatsku FA. Ova zapažanja upućuju da FA možda nema tako značajan utjecaj na razvoj ZS.

Zašto rosuvastatin nije djelovao onako dobro kako se to očekivalo?

ence was not significant at unadjusted ( $p=0.097$ ) and multivariable analysis adjusting for clinical variables ( $p=0.067$ ), it became significant after adjustment for clinical variables and laboratory examinations ( $p=0.039$ ), clinical variables, laboratory examinations and background therapies ( $p=0.038$ ).

**Conclusion:** This study shows that there is some evidence of a beneficial effect of rosuvastatin in terms of reduction of AF occurrence in patients with HF. Larger populations are needed to provide a definite answer to the question.

## Report

**A**trial fibrillation (AF) frequently complicates heart failure (HF) and vice versa and — when found together — for clinicians they form an insufferable odd couple. Once AF appears HF can worsen and stroke rate increases. Therefore prediction and prevention of AF may be desirable goals.

Prevention of AF in HF patients using conventional antiarrhythmic drugs is associated with increased mortality. In these high risk patients primary prevention of AF using non-antiarrhythmic drugs such as ACE-inhibitors, angiotensin-receptor blockers and statins might be useful. The so-called upstream effects of these drugs prevent the atria from remodelling. This is important in HF patients since HF leads to stretch and fibrosis of the atria and atrial fibrillation.. These notions are supported by experimental studies in which atrial fibrosis and atrial fibrillation was ameliorated by statin therapy.

A recent metaanalysis incorporating 3 different primary prevention studies did not show a significant effect of statins with respect to incident AF. The ancillary study of GISSI-HF presented at the Clinical trial update at ESC can be added to this analysis. GISSI-HF found that rosuvastatin compared to placebo reduces — although non-significantly — the incidence of AF from 16 to roughly 14% in patients with HF. After adjustment there was however a statistically significant difference in favour of rosuvastatin but the anti-arrhythmic effect is not large and the question remains whether suppressing AF in HF patients is beneficial or only kills the messenger.

Strictly speaking GISSI-HF was not a primary prevention trial since ~15% had had AF before and many more pts may have had asymptomatic AF, since detection of AF before inclusion was not very robustly performed.

The GISSI-HF investigators took time to new onset of AF as an endpoint. Time to new onset AF is from technical viewpoint a very robust parameter. However, clinically the burden of AF or progression to persistent forms of AF is of more importance than one single event and in my mind - should be a focus of treatment of HF pts.

The Kaplan-Meier survival curve shows step-ups at each visit since most of the incident AF was only detected at those time points suggesting that these patients were asymptomatic with their AF. This observation indicates that AF may not have had a large impact on the course of HF.

Why did rosuvastatin not work as well as expected?



Najvažniji razlog je to da jednom kad se FA pojavi u okruženju ZS, atrij je već vrlo fibrozno i jako preoblikovan. Pod tim okolnostima, statin i ostali antifibrozni lijekovi više ne mogu biti učinkoviti. To vjerojatno također vrijedi i za pacijente uključene u studiju GISSI-HF. Mnogi pacijenti iz GISSI-HF su već dugo imali ZS što je dalo podlogu za razvoj FA. Nažalost, kao i kod svih studija o ZS, u GISSI-HF se ne spominje trajanje ZS. Ako je međutim taj podatak ipak dostupan, kod pacijenata s prethodnim kratkotrajnim ZS predmet analize bi mogla biti učinkovitost rosuvastatina u odnosu na placebo u prevenciji pojave novonastale FA i olakšavanja opterećenja nastankom FA.

Zaključno, rosuvastatin nije iznimno učinkovit u prevenciji pojave FA kod pacijenata u II. do IV. stupnju kroničnog ZS, bez obzira na etiologiju. Još uvijek postoji nekoliko neodgovorenih pitanja vezanih uz učinke statina kod pacijenata s ZS. Prvo, važno je znati da li statini mogu smanjiti progresiju i opterećenje uzrokovano FA? Na ovo pitanje bi mogli potražiti odgovor pomoću podataka iz GISSI-HF podatkovne baze. Zatim, može li terapija statinom spriječiti nastanak FA kod ZS ako se započne vrlo rano, tj. prije nastupanja značajne atrijske fibroze? I kao najvažnije, postavlja se pitanje da li će sva nastojanja da se FA razdvoji od ZS naposljetku poboljšati pobol ili smrtnost ovih pacijenata.

## Značajke pacijenata uključenih u studiju *Predictors of Response to CRT* (PROSPECT): usporedba podskupina obzirom na opseg reverznog remodeliranja lijeve klijetke

**Authors / Autori:** Rutger J. van Bommel, Jeroen J. Bax, William T. Abraham, Eugene S. Chung, Luis A. Pires, Luigi Tavazzi, Peter J. Zimetbaum, Bart Gerritse, Nina Kristiansen, Stefano Ghio

**Presenter / Predavač:** Rutger van Bommel, Netherlands / Nizozemska

### Sažetak

**Uvod:** PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronisation Therapy [CRT]) je prva velika, multicentrična klinička studija koja je procjenjivala karakteristike nekoliko ehokardiografskih znakova mehaničke disinkronije kako bi se predvidjela reakcija na CRT. Iako su različiti markeri disinkronije značajno doprinijeli predviđanju kliničkog ishoda i reverznog remodeliranja lijeve klijetke (LK) nakon razdoblja praćenja od šest mjeseci, osjetljivost i specifičnost ovih markera su bili skromni. Dokazi o prognostičkoj vrijednosti reverznog remodeliranja LK kao namjerna sredstva za ishode pacijenata su oprečni, ali se ono ipak rutinski koristi za nadzor pacijenata s CRT. Postoji potreba za boljim razumijevanjem koje značajke pacijenata utječu na reverzno remodeliranje LK. Stoga je učinjena detaljna analiza reverznog remodeliranja LK nakon šest mjeseci praćenja kod pacijenata koji su bili uključeni u studiju PROSPECT. Nakon šest mjeseci praćenja pacijenti su podijeljeni prema obimu reverznog remodeliranja LK te su identificirane skupine s odličnim i negativnim odgovorom. Analizirane su razlike u kliničkim i ehokardiografskim značajkama između skupina.

The most important reason is that once AF emerges in the setting of HF the atria are already very fibrotic and strongly remodeled. Under those circumstances, a statin or other anti-fibrosis drug cannot be very effective anymore. This probably also holds for the patients included in GISSI-HF. Many GISSI-HF patients will have had HF for a long time providing the substrate for AF to develop. Unfortunately, as in all HF trials, the duration of HF is not mentioned in GISSI-HF. If available however, an interesting analysis might be to look whether in pts with a short previous duration of HF rosuvastatin is more effective than placebo in preventing new onset AF and ameliorate the burden of AF.

In summary, rosuvastatin is not extremely effective in preventing incident AF in patients with class II-IV CHF from any cause. There are still a few unanswered questions concerning the effects of statins in HF patients. First, it is important to know whether statins can reduce the progression and burden of AF? This is a question which might still be answerable from the GISSI-HF database. Secondly, can upstream statin therapy prevent AF in HF when started very early, i.e. before significant atrial fibrosis has occurred?. Finally, and most importantly, the question is whether all the efforts taken to uncouple AF from HF will eventually improve morbidity or mortality in these patients.

## Characteristics of patients enrolled in the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial: comparison of subgroups according to extent of LV reverse remodeling

### Abstract

**Introduction:** PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy [CRT]) was the first large-scale, multicenter clinical trial that evaluated the performance of several echocardiographic measures of mechanical dyssynchrony to predict response to CRT. Although various markers of dyssynchrony contributed significantly to prediction of clinical outcome and LV reverse remodeling at 6 months follow-up, the sensitivity and specificity of these markers were modest. Though there is conflicting evidence about the prognostic value of LV reverse remodeling as a surrogate for patient outcome, it is routinely used for monitoring CRT patients. A better understanding of which patient characteristics influence LV reverse remodeling is needed. Consequently, a detailed analysis of LV reverse remodeling at 6 months follow-up was performed in the patients enrolled in PROSPECT. Patients were divided according to the extent of LV reverse remodeling at 6 months follow-up and patients with super-response or negative-response were identified. Differences in clinical and echocardiographic characteristics between the groups were analyzed.



**Metode:** Sukladno relativnom smanjenju volumena LK na kraju sistole (LVESV) nakon šest mjeseci od početka terapije primjenom CRT, pacijenti su grupirani u podskupine:

1. odličan odgovor: pacijenti sa smanjenjem LVESV >30%,
2. dobar odgovor: pacijenti sa smanjenjem LVESV za 15% do 29%,
3. bez odgovora: pacijenti sa smanjenjem LVESV u rasponu od 0% do 14%
4. negativan odgovor: pacijenti s porastom LVESV nakon 6 mjeseci praćenja.

**Rezultati:** Analizirano je 286 pacijenata s cjelokupnom kliničkom procjenom i svim (na početku i nakon šest mjeseci) mjerenjima LVESV. Bilo je znatnih razlika između nekoliko temeljnih značajki među četiri podskupine koje su povezane s odličnim ili negativnim odgovorom nakon šest mjeseci praćenja (**Tablica 1**). Odličan odgovor je češće zabilježen kod:

- Žena
- Pacijenata s neishemijskim zatajivanjem srca
- Pacijenata s duljim trajanjem QRS kompleksa
- Pacijenata s većom početnom mehaničkom disinkronijom

I obrnuto, negativan odgovor nakon CRT je bio učestaliji kod:

- Pacijenata u IV. stupnju prema NYHA
- Pacijenata s anamnezom ventrikularnih tahikardija

**Diskusija:** Spol, etiologija zatajivanja srca, trajanje QRS-a, težina zatajivanja srca, anamneza ventrikularne tahikardije i prisustvo početne mehaničke disinkronije utječu na reverzno modeliranje LK nakon CRT i povezani su sa odličnim ili negativnim odgovorom nakon šest mjeseci praćenja. Ova saznanja pomažu boljem razumijevanju koje značajke utječu na stupanj reverznog remodeliranja LK nakon CRT.

**Methods:** Patients were grouped according to the relative reduction in left ventricular end-systolic volume (LVESV) after 6 months of CRT. These subgroups were defined as follows:

1. super-responders: patients with a reduction in LVESV >30%,
2. responders: patients with a reduction in LVESV of 15% to 29%,
3. non-responders: patients with a reduction in LVESV ranging from 0% to 14% and,
4. negative-responders: patients with an increase in LVESV at 6 months follow-up.

**Results:** Two hundred and eighty-six patients with complete clinical assessment and complete, paired (baseline and 6 months follow-up) LVESV measurements were analyzed. Several baseline characteristics differed significantly between the 4 subgroups and were associated with either super-response or negative-response at 6 months follow-up (**Table 1**). Super-response was more frequently observed in:

- Females
- Patients with non ischemic heart failure
- Patients with longer QRS duration
- Patients with more baseline mechanical dyssynchrony

Conversely, negative-response after CRT was more frequently observed in:

- Patients in NYHA class IV
- Patients with a history of VT

**Discussion:** Gender, etiology of heart failure, QRS duration, severity of heart failure, a history of ventricular tachycardia and presence of baseline mechanical dyssynchrony influence LV reverse remodeling after CRT and are associated with either super-response or negative-response at 6 months follow-up. The current findings help to better understand which characteristics influence the degree of LV reverse remodeling after CRT.

	SUPER (n=109)	RESP (n=93)	NON (n=67)	NEG (n=16)	p-value
Age, y	66 ± 10	67 ± 10	68 ± 11	66 ± 12	0.20
Gender, male, n (%)	65 (60)	48 (51)	46 (70)	47 (27)	0.0004
NYHA class, III, n (%)	1 (1)	2 (4)	3 (4)	5 (34)	0.016
Non-ischemic etiology, n (%)	63 (58)	28 (44)	27 (40)	28 (48)	0.022
Diabetes, n (%)	27 (25)	18 (20)	22 (33)	10 (20)	0.32
History of AF, n (%)	20 (18)	17 (21)	18 (27)	11 (18)	0.71
History of VT, n (%)	19 (18)	13 (25)	25 (37)	25 (48)	0.0004
QRS duration, ms	168 ± 20	168 ± 20	163 ± 23	158 ± 24	0.0002
LVEF, %	30 ± 9	27 ± 8	28 ± 11	29 ± 10	0.71
LVESV, mL	164 ± 66	166 ± 81	166 ± 69	167 ± 68	0.77
LVEDV, mL	225 ± 102	231 ± 93	230 ± 97	229 ± 100	0.69
LVFTRR, %	43 ± 8	43 ± 8	45 ± 8	45 ± 10	0.051
PMVD, ms	80 ± 38	47 ± 34	44 ± 35	28 ± 33	0.0002
Ts (peak-to-peak), ms	96 ± 11	90 ± 28	89 ± 38	71 ± 35	0.0002

**Table 1:** Differences in baseline characteristics between super-responders (SUPER), responders (RESP), non-responders (NON) and negative responders (NEG).

AF: atrial fibrillation, IVMD: inter ventricular mechanical delay, LVEDV: left ventricular end-diastolic volume, LVEF: left ventricular ejection fraction, LVESV: left ventricular end-systolic volume, LVFTRR: left ventricular filling ratio, NYHA: New York Heart Association, Ts: time to peak systolic velocity, VT: ventricular tachycardia.

Provided p-values are for trend between subgroups, Cochran-Mantel-Haenszel test for categorical variables and least squares regression for continuous variables.



**Discussant /Diskutant:** Cecilia Linde, Sweden / Švedska

## Izvrješće

U podstudiji PROSPECT (*Predictors of Response to Cardiac Resynchronisation Therapy*) van Bommel i suradnika fokus je bio na pronalaženju kliničkih i Doppler-ehokardiografskih varijabli koje mogu predvidjeti odgovor na CRT. Ovo je vrlo važno kliničko pitanje.

Trenutne EHRA/ESC smjernice o srčanoj elektrostimulaciji i CRT iz 2007. i HFA/ESC smjernice o zbrinjavanju zatajivanja srca iz 2008. godine navode da pacijenti s teškim zatajivanjem srca (NYHA III./IV.) i ejekcijskom frakcijom <35% usprkos optimalnim lijekovima za srčano zatajivanje, imaju indikaciju za CRT uz preporuku klase I A ukoliko imaju disinkroniju sa širinom QRS >120 ms. Uz ovaj kriterij odabira 60-70% pacijenata u randomiziranim kontroliranim studijama reagira na CRT, no kod 20% nema poboljšanja, a kod 20% čak dolazi do pogoršanja uz CRT.

Zato je studija PROSPECT proučavala učinak dodatka varijabli mehaničke disinkronije na klasične kriterije za indiciranost CRT, kako bi se poboljšao odgovor na liječenje primjenom CRT. Pacijenti su stoga trebali biti u NYHA III./IV. stupnju zatajivanja srca unatoč optimalnoj medicinskoj terapiji, LVEF <35%, u sinusnom ritmu i s QRS >130 ms (granična vrijednost korištena u studijama MIRACLE).

Ovo je bila prva velika multicentrična otvorena klinička studija na ovu temu uz temeljnu laboratorijsku analizu ehokardiografskih podataka. Studija objavljena u časopisu *Circulation* (Chung et al. *Cir* 2008;117:2608) je procijenila različite kriterije M-moda ili tkivnog Dopplera za mehaničku disinkroniju tijekom šestomjesečnog poboljšanja. Iako su neke od ovih mjera bile obećavajuće zbog kliničkog ili ehokardiografskog odgovora, niti jedan pojedinačni kriterij nije bio dostatan jasan da bi predvidio odgovor na CRT iznad očekivane stope reakcije. Razlog za ovo je u složenoj metodologiji s relativno niskom izvedivosti i reproduktivnosti koje su zahtijevale daljnje usavršavanje varijabli kako bi ih se stavilo u kliničku praksu. Još je potrebno istražiti da li kombinacija ovih varijabli povećava stupanj odgovora.

U ovoj podstudiji su autori proučavali spektar klinički relevantnih te ehokardiografskih varijabli koje su uključivale neke kriterije mehaničke disinkronije i njihovu mogućnost predviđanja stupnja proširenosti reverznog remodeliranja s jedne strane i reverzno remodeliranje lijeve klijetke kombinirano s kliničkim poboljšanjem nakon šest mjeseci liječenja s druge strane. Cilj studije je bio utvrditi mogućnost predviđanja pozitivnog i negativnog odgovora na CRT. Značajni univarijantni prediktori za prisutnost i obim reverznog remodeliranja su bili neishemijska etiologija, duži početni QRS ili veći obim mehaničke disinkronije, dok su značajni elementi predviđanja pogoršanja bili NYHA klasa IV i anamnestički podaci o ventrikularnoj tahikardiji. Za kombinaciju reverznog remodeliranja i kliničkog poboljšanja neishemijske etiologije kao i obima mehaničke disinkronije su korišteni univarijantni prediktori za predviđanje odgovora te anamneza pogoršanja ventrikularne tahikardije tijekom CRT.

Moji komentari vezano za ovu podstudiju su sljedeći:

Postavljeno pitanje je klinički značajno obzirom da postoji želja da više pacijenata reagira na CRT, kako bi izbjegli liječenje CRT kod onih za koje se ne može očekivati

## Report

In this sub-study of PROSPECT Dr van Bommel et al focus on finding a combination of clinical and Doppler-echocardiography parameters to predict a response to CRT. This is a very relevant clinical question.

The present EHRA/ESC guidelines on cardiac pacing and CRT published in 2007 and the HFA/ESC guidelines on heart failure management updated 2008 state that patients in severe heart failure (NYHA III/IV) and left ventricular ejection fraction < 35% despite optimal heart failure medication are indicated for CRT with Class I A recommendation level of evidence A provided they have electrical dyssynchrony with a QRS width of > 120 ms. With these selection criteria 60-70% of patients respond to CRT in randomised controlled studies. But importantly 20% do not improve and another 20% even worsen by CRT.

This is why the PROSPECT (PREdictors Of Response to CRT) studied the addition of mechanical dyssynchrony criteria to classical CRT selection criteria to enhance the response rate to CRT. The patients thus had to be in NYHA III/IV heart failure despite optimal medical therapy and have a LVEF < 35% sinus rhythm and QRS > 130 ms (the cutoff value used in the MIRACLE studies).

This was the first large multi-center open clinical trial on this topic and with core-lab analysis of echo-data. The study published in *Circulation* (Chung et al *Cir* 2008;117:2608) assessed various M-mode or Tissue Doppler criteria for mechanical dyssynchrony for six-month improvement. Although some of these measures showed some promise either for clinical and echo-cardiography response no single criteria was sufficiently robust to firmly predict response to CRT above the expected response rate. The reason for this was to be found in the complex methodology with relatively low feasibility and reproducibility indicating that the methods need further refinement to be put into clinical practise. Whether a combination of these criteria would increase the response rate remain to be addressed.

In this sub-study the authors looked at a spectra of clinically relevant baseline and echo parameters including some mechanical dyssynchrony criteria in their ability to predict extent of reverse remodelling on the one hand and left ventricular reverse remodelling combined with clinical improvement after 6 months of treatment on the other hand. The study aimed to give some insights into prediction of a positive and negative response to CRT. Significant uni-variate predictors for presence and extent of reverse remodelling were non-ischemic aetiology, longer QRS at baseline or greater extent of mechanical dyssynchrony whereas significant predictors of getting worse were NYHA class IV and a history of ventricular tachycardia. For the combination of reverse remodelling and clinical improvement non-ischemic aetiology and extent of mechanical dyssynchrony were uni-variate predictors of response and history of ventricular tachycardia of getting worse during CRT.

My comments to this sub-study are the following:

1. The question asked is clinically relevant since we want more patients to respond to CRT and to avoid CRT to those who cannot be expected to respond or will deteriorate.



da povoljan odgovor ili čak pogoršanje stanja. Ukupan odgovor na liječenje pomoću CRT u studiji PROSPECT je očekivan, obzirom da su ispitanici tipični pacijenti za liječenje pomoću CRT.

*Ishodi:* Reverzno remodeliranje, iako po definiciji zamjenski ishod, je pokazalo vezu s mortalitetom i morbiditetom i u farmakološkim i u studijama gdje je primijenjen CRT, poput nedavne studije REVERSE (Linde et al. JACC; 52: 1834). Stoga je odabir ovog ishoda klinički značajan. Ukupno je 56,3% pacijenata koji su reagirali (odlična reakcija kod 37,8% i dobar odgovor kod 18,5%). Za kombinaciju kliničkih poboljšanja pomoću složenog ishoda od kliničkog poboljšanja i smanjenja LVESV za >15%, 44,8% je doživjelo poboljšanje prema oba mjerila, 39,8% prema jednom od mjerila, a za 15,4 % nije bilo poboljšanja. Ostaje malo nejasno zašto su ispitivači odabrali dva načina procjene reverznog remodeliranja putem odličnog (smanjenje LVESV za >30%) ili dobrog odgovora (smanjenje LVESV za >15%), naročito pošto definicija odličnog odgovora na CRT tek treba biti ustanovljena. Stoga se čini da je dodatna vrijednost ove podjele rezultata ograničena.

*Vrijeme praćenja:* Odličan odgovor je vjerojatno povezan s vremenom. Po mojem mišljenju odličan odgovor znači ukupnu obnovu funkcije lijeve klijetke (LK). Vrijeme praćenja u ovoj podstudiji je bilo ograničeno na šest mjeseci. Rezultati CARE-HF te nedavne studije REVERSE (Daubert et al. JACC 2009.; u tisku) ustanovili su da reverzno remodeliranje počinje unutar prva tri mjeseca od CRT, a dalje se razvija tijekom razdoblja od bar 18 mjeseci. Stoga su rezultati trenutne studije ograničeni relativno kratkim vremenom praćenja.

*Metodologija* za uspostavljanje mehaničke disinkronije je teška i povezana sa unutarnjom i vanjskom varijabilnošću istraživača. Upareni podaci za LVESV su dostupni za samo 286 pacijenata (67%), a učestalost i obim mehaničke disinkronije variraju. Značajno je da su prevladavale i bile jači univarijantni prediktor jednostavnije tehnike poput *interventricular mechanical delay* (IVMD), nego složenije tehnike tkivnog Dopplera. Za temeljni kriterij ova, kao i randomizirane kontrolirane CRT studije MUSTIC i CARE-HF, indiciraju da je neishemijska etiologija povezana s opsežnijim reverznim remodeliranjem. Neki važni čimbenici utjecaja na odgovor na CRT, poput položaja elektrode u LK ili prisutnosti i obima ožiljnog tkiva u LK nisu analizirani.

*Broj ispitanika i izvedba nekontrolirane studije.* Broj pacijenata u ovoj studiji je relativno mali, a studije je otvorena što znači da se rezultati ne mogu usporediti s prirodnim tijekom zatajivanja srca kod ovih pacijenata.

*Statistička analiza.* Posljednje, no ne i manje važno, analizirani temeljni čimbenici su u međusobnoj vezi te samo multivarijantna analiza može ustanoviti njihovu prediktivnu vrijednost. Potrebno je načiniti ovu analizu, no malo je vjerojatno da će to uputiti na zaključak, jer je broj ispitanika mali.

*Zaključak:* Ova studija se bavi važnim kliničkim problemom, no nije odgovorila na postavljeno pitanje. Po mojem mišljenju, jedini način da se približimo pronalasku prediktora za CRT je da se ujedine podaci iz već provedenih velikih randomiziranih studija i potraže klinički snažne varijable koje mogu predskazati kojim će pacijentima liječenje primjenom CRT donijeti dobrobit, a kojima takvo liječenje ne koristi.

rate. The observed overall response rate to CRT in PROSPECT is as expected meaning that the studied patients are representative for CRT recipients to date.

*The endpoints:* Reverse remodelling although by definition a surrogate endpoint has been shown to be linked to mortality and morbidity in both drug studies and studies of CRT as recently shown in REVERSE (Linde et al JACC ;52: 1834). Therefore the choice of this endpoint is clinically relevant. Overall there were 56.3% echo-responders (super-responders 37.8% and responders 18.5%). For the combination of clinical improvement using the percent improved by the clinical composite and decrease of LVESV by > 15% , 44.8% improved by both measures and 39.8 % by either of these and 15.4 % did not improve by any measure. It remains a bit unclear why the investigators chose two ways to assess reverse remodelling either super response (drop in LVESV of > 30%) and response (drop in LVESV of > 15%) esp. as the definition of a super response to CRT remains to be established. The added value of this division for the results appears limited.

*The observation time:* Super-response is most probably linked to time. In my opinion super-response means total restitution of left ventricular function. The observation time in this sub-study is limited to six months. It has been established from CARE-HF and most recently from the REVERSE studies (Daubert et al JACC 2009; in press) that reverse remodelling starts within the first 3 months of CRT but further evolves over at least a 18 months period. Therefore, the result of present study is limited by the relatively short observation time.

*The methodology* for establishing mechanical dyssynchrony is difficult and is linked to both inter and intra-observer variability. Paired data for LVESV were only available for 286 patients (67%) and the prevalence and extent of mechanical dyssynchrony varied. It is note-worthy that the simplest techniques such as interventricular mechanical delay (IVMD) were more prevalent and stronger univariate predictors than the more complex Tissue-Doppler techniques. For the baseline criteria this and randomised controlled CRT studies such as MUSTIC and CARE-HF indicate that non-ischemic aetiology is linked to more extensive reverse remodelling. Some important factors likely to influence the response to CRT such as left ventricular lead position or presence and extent of left ventricular scar tissue were not analysed.

*The number of patients studied and the uncontrolled study design.* The number of patients in this study is relatively low and the study is open meaning that the results cannot be compared to the natural history of the heart failure in these patients.

*The statistical analysis:* Last but not least most of the baseline factors analysed are interrelated and only a multivariate analysis can establish their predictive value. This analysis remains to be done but is not likely to be conclusive with the low number of patients.

*Conclusion:* This study addresses a relevant clinical problem but does not answer the question. In my opinion the only way to get any closer to finding predictors to CRT is to pool the data from already concluded large randomised trial and look for clinically robust parameters to predict who will benefit or not from CRT.



## Rizik od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata liječenih klopidogrelom ili prasugrelom istodobno s inhibitorom protonske pumpe: rezultati studije TRITON-TIMI 38

**Authors / Autori:** Michelle L. O'Donoghue, Stephen D. Wiviott, Elliott M. Antman, Sabina A. Murphy, Charles F. Contant, Eric R. Bates, Yoseph Rozenman, Carolyn H. McCabe, Jessica L. Mega, Marc S. Sabatine, Eugene Braunwald

**Presenter / Predavač:** Michelle O'Donoghue, United States of America / Sjedinjene Američke Države

### Sažetak

*Uvod:* Prasugrel značajno smanjuje kardiovaskularne događaje u usporedbi s klopidogrelom kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromima (ACS) koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), no uz povećan rizik krvarenja. Inhibitori protonske pumpe (PPI) se često propisuju pacijentima istodobno s tienopiridinima radi mogućnosti snižavanja učestalosti gastrointestinalnog krvarenja. Neki podaci ukazuju da mnogi PPI mogu smanjiti antitrombotične učinke klopidogrela inhibirajući CYP2C19 te tako djelovati na konverziju klopidogrela u njegove aktivne metabolite. Kliničke implikacije istodobne primjene PPI s klopidogrelom ili prasugrelom ostaju i dalje nedefinirane.

*Metode:* Studija TRITON-TIMI 38 je randomizirala 13.608 ispitanika s ACS i planiranim PCI na skupine s prasugrelom ili klopidogrelom, pored standardnog liječenja. Primarni ishod studije je bila kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar. Odluka o liječenju PPI je ostavljena vodećem liječniku, a zabilježena je u obrascima studije. Za procjenu povezanosti primjene PPI pri randomizaciji s rizikom dugoročnog kliničkog ishoda korišten je multivarijatan Cox proporcionalni model rizika. Multivarijatan model je uključivao ometajuće čimbenike i procjenu vjerojatnosti sačinjenu od 15 varijabli povezanih s primjenom PPI. Daljnja analiza osjetljivosti procijenila je povezanost primjene PPI u različitim trenucima tijekom praćenja, kod različitih predstavnika PPI, kao i rizika za kratkoročne ili dugoročne kardiovaskularne događaje.

*Rezultati:* Od 13.608 pacijenata uključenih u studiju TRITON-TIMI 38, 33% ispitanika je pri randomizaciji liječeno PPI. Kod pacijenta randomiziranih na klopidogrel, stopa primarnih ishoda tijekom dugotrajnog praćenja iznosila je 11,8% kod ispitanika na PPI te 12,2% kod ispitanika koji nisu uzimali PPI (HR 0.98; 95% CI 0.84-1.14; P=0.80). Za pacijente randomizirane na prasugrel, stopa primarnih ishoda je bila 10,2% kod ispitanika na PPI i 9,7% kod ispitanika koji nisu bili na PPI (HR 1.05; 95% CI 0.89-1.23; P=0.58). Nakon prilagodbe za poznate ometajuće čimbenike i procjene liječenja s PPI, nema značajnije povezanosti između primjene PPI i rizika primarnih ishoda, niti kod pacijenata liječenih klopidogrelom (HR 0.94; 95% CI 0.80-1.11) ili prasugrelom (HR 1.00; 95% CI 0.84-1.20). Uporaba PPI nije bila povezana s povećanim rizikom od infarkta miokarda, tromboze stenta, hitne revaskularizacije, ili sa smanjenim rizikom krvarenja kod pacijenata liječenih klopidogrelom ili prasugrelom (**Tablica**). Analiza osjetljivosti je demonstrirala dosljednost rezul-

## The risk of cardiovascular event for patients treated with clopidogrel or prasugrel in combination with a Proton Pump Inhibitor: Results from the TRITON-TIMI 38 Trial

### Abstract

*Background:* Prasugrel significantly reduces cardiovascular events as compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes (ACS) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI), but with an increased risk of bleeding. Proton pump inhibitors (PPI) are often prescribed to patients in combination with thienopyridines to help reduce the risk of gastrointestinal bleeding. Some data suggest that many PPIs may reduce the antiplatelet effects of clopidogrel by inhibiting CYP2C19 and thus the conversion of clopidogrel to its active metabolite. The clinical implications of co-administration of a PPI with either clopidogrel or prasugrel remain undefined.

*Methods:* The TRITON-TIMI 38 trial randomized 13,608 subjects with ACS and planned PCI to prasugrel or clopidogrel, in addition to standard therapy. The primary endpoint of the trial was cardiovascular death, MI or stroke. The decision to treat with a proton pump inhibitor was left to the discretion of the treating physician and was captured on the case-report forms. A multivariable Cox proportional hazards model was used to evaluate the association between use of a PPI at randomization and the risk of long-term clinical outcomes. The multivariable model included potential confounders and a propensity score constructed with 15 variables associated with use of a PPI. Further sensitivity analyses were performed to evaluate the association between use of a PPI at different timepoints during follow-up, different types of PPIs, and the risk of short- or long-term cardiovascular events.

*Results:* Of the 13,608 subjects enrolled in TRITON-TIMI 38, 33% of subjects were being treated with a PPI at randomization. For patients randomized to clopidogrel, the rate of the primary endpoint through long-term follow-up was 11.8% in subjects on a PPI and 12.2% in subjects not on a PPI (HR 0.98, 95% CI 0.84-1.14, P=0.80). For patients randomized to prasugrel, the rate of the primary endpoint was 10.2% in subjects on a PPI and 9.7% in subjects not on a PPI (HR 1.05, 95% CI 0.89-1.23, P=0.58). After adjusting for known confounders and the propensity to treat with a PPI, there remained no significant association between the use of a PPI and the risk of the primary endpoint, both for patients treated with clopidogrel (adjusted HR 0.94, 95% CI 0.80-1.11) or for those treated with prasugrel (adjusted HR 1.00, 95% CI 0.84-1.20). Similarly, the use of a PPI was not associated with an increased risk of MI, stent thrombosis, or urgent revascularization, or a decreased risk of bleeding, for patients treated with either clopidogrel or prasugrel (**Table**). Sensitivity analyses de-





tata temeljenih na uporabi PPI u različitim trenucima tijekom praćenja, s različitim tipovima PPI te različitim duljinama praćenja.

**Zaključak:** U velikom broja ispitanika liječenih klopido-grelom ili prasugrelom, uporaba PPI-a nije povezana s po- višenim rizikom od kardiovaskularnih epizoda.

monstrated consistency of the results based on use of PPI at different timepoints during follow-up, different types of PPIs, and varying durations of follow-up.

**Conclusion:** In a large population of subjects treated with clopidogrel or prasugrel, the use of a PPI was not as- sociated with an increased risk of cardiovascular events.

	Clopidogrel (n=6118)			Prasugrel (n=4111)		
	Included with PPI (n=2071)	Not Included with PPI (n=4047)	Adjusted HR (95% CI)	Included with PPI (n=2071)	Not Included with PPI (n=2040)	Adjusted HR (95% CI)
Primary endpoint (CV death)	1.8%	1.7%	0.99 (0.84-1.16)	1.8%	1.7%	0.99 (0.84-1.16)
Myocardial infarction	1.0%	0.9%	0.99 (0.84-1.16)	1.0%	0.9%	0.99 (0.84-1.16)
Stroke (ischemic/total)	1.1%	1.0%	0.99 (0.84-1.16)	1.1%	1.0%	0.99 (0.84-1.16)
CV mortality	1.9%	1.8%	0.99 (0.84-1.16)	1.9%	1.8%	0.99 (0.84-1.16)
Nonfatal CV mortality	1.7%	1.6%	0.99 (0.84-1.16)	1.7%	1.6%	0.99 (0.84-1.16)
CV mortality (fatal + nonfatal)	1.8%	1.7%	0.99 (0.84-1.16)	1.8%	1.7%	0.99 (0.84-1.16)

**Discussant / Diskutant:** Kurt Huber, Austria / Austrija

### Izvjeshće

### Report

**Uvod:** U ovoj interesantnoj studiji autori su retrospek- tivnom analizom ispitanika studije TRITON TIMI-36 istra- žili je li uporaba inhibitora protonske pumpe (PPI) imala negativan utjecaj na kliničke ishode u odnosu na nekori- štenje PPI. Pozadina za istraživanje bili su dosadašnji kon- troverzni podaci o kliničkim ishodima, koji su ukazali na smanjenu aktivnost klopido-grela na *in vitro* testiranju funk- cije trombocita kod primjene PPI, naročito omeprazola. Od posebnog interesa je bila prilika testiranja potencijal- nog utjecaja PPI na prasugrel, novi tienopiridin, koji je po- kazao povoljne učinke u odnosu na klopido-grel u studiji TRITON TIMI-38.

**Metode i statistika:** Studija TRITON-TIMI 38 je random- izirala 13.608 ispitanika s ACS i planiranim PCI na prasug- rel ili klopido-grel, kao dodatak standardnoj terapiji, od ko- jih je 4.538 (20%) već kod randomizacije bilo liječeno s PPI. Uporaba PPI je bila prema nahodanju liječnika i nije bila randomizirana. Za procjenu veze između uporabe PPI pri randomizaciji i rizika dugoročnih kliničkih ishoda je korišten multivarijantni Cox proporcionalni model rizika, koji je uključivao ometajuće čimbenike i procjenu vjero- jatnosti sastavljenu od 15 varijabli povezanih s primjenom PPI.

**Rezultati:** Nakon prilagodbe na poznate ometajuće čimbenike i procjenu liječenja s PPI, nije bilo značajnije povezanosti između uporabe PPI i rizika primarnih ishoda, kod onih liječenih klopido-grelom (HR 0,94; 95% CI 0.78-1.13) ili prasugrelom (HR 0.94; 95% CI 0.77-1.16).

**Komentari:** Za razliku od nekoliko drugih ispitivanja s većim brojem ispitanika, u ovoj studiji kod pacijenta li- ječenih klopido-grelom ili prasugrelom, uporaba PPI nije povezana s povišenim rizikom od kardiovaskularnih epi- zoda. Koje su razlike studije TRITON TIMI-38 u odnosu na druga ispitivanja, koji su rezultati pouzdaniji za kliničku praksu? Na temelju činjenice da u svim dosadašnjim studi- jama pacijenti nisu randomizirani ovisno o liječenju PPI, različiti uzroci pristranosti su mogli potaknuti različite kli- ničke ishode. Također, trenutni podaci dolaze iz prospek-

**Background:** In this interesting study the authors inve- stigated by retrospective analysis of patients of the TRITON TIMI-38 trial whether the use of proton pump inhibitors (PPI) negatively influences clinical outcome compared with non-use. Controversial data of clinical outcome from other authors as well as studies, which demonstrated a re- duced action of clopidogrel on *in vitro* testing of platelet function when PPIs, especially omeprazole, were used, we- re the background of the investigation. Of special interest was the opportunity to test the potential influence of PPIs on prasugrel, a new thienopyridine, which showed favor- able effects over clopidogrel in the TRITON TIMI-38 trial.

**Methods and Statistics:** The TRITON-TIMI 38 trial ran- domized 13,608 subjects with ACS and planned PCI to prasugrel or clopidogrel, in addition to standard therapy, of which 4,538 (20%) were being treated with a PPI at ran- domization. Use of a PPI was on discretion of the treating physician and not randomized. A multivariable Cox pro- portional hazards model, which included potential con- founders and a propensity score constructed with 15 vari- ables associated with use of a PPI, was used to evaluate the association between use of a PPI at randomization and the risk of long-term clinical outcomes.

**Results:** After adjusting for known confounders and the propensity to treat with a PPI, there remained no significant association between the use of a PPI and the risk of the pri- mary endpoint, either for patients treated with clopidogrel (adjusted HR 0.94, 95% CI 0.78-1.13) or for those treated with prasugrel (adjusted HR 0.94, 95% CI 0.77-1.16).

**Comments:** In opposite to several other investigations with higher patient numbers, in this population of subjects treated with clopidogrel or prasugrel, the use of a PPI was not associated with an increased risk of cardiovascular events. What are the differences of TRITON TIMI-38 to other investigations, which make the results more reliable for clinical practice? Based on the fact that patients have not been randomized to receive or not to receive a PPI in all studies published so far, different inclusion bias might have triggered the different clinical outcomes. In addition, the current data come from a prospective randomized trial



tivne randomizirane studije s dobro definiranom populacijom. Ovo bi se moglo razlikovati u odnosu na populacije ostalih studija i registara koje su uključivale starije pacijente s više komorbiditeta — što je često razlog korištenja PPI — i stoga viši rizik kliničkih ishoda. Razlike u ishodima bi se također mogle objasniti različitim statističkim pristupima. Također, dosljedno korištenje PPI tijekom dvostruke antitrombotične terapije bi moglo imati utjecaj na kliničke ishode. Moglo bi biti interesantno znati jesu li autori učinili *in vitro* testiranje funkcije trombocita te jesu li rezultati tih ispitivanja povezani s kliničkim ishodima. Nažalost, podstudija TRITON TIMI-38, koja je istraživala utjecaj primjene ili neprimjene PPI na kliničke ishode kod liječenja pacijenata klopogrelom ili prasugrelom, nije u potpunosti odgovorila na otvorena pitanja. Samo prospektivna randomizirana studija uporabe PPI će biti u mogućnosti ustanoviti sigurnost istodobne primjene PPI i tienopiridina.

with a well-defined study population. This might be different to the study populations of other trials and registries including patients with higher age and more co-morbidities — which is frequently the reason to use PPIs — and therefore at higher risk for clinical events. Differences in outcome might also be explained by different statistical approaches. Also the consistent use PPIs during dual antiplatelet therapy might have impact on clinical outcome. It would be of interest to know whether the authors have performed *in vitro* platelet function testing and whether the test results are related with the clinical outcome. Unfortunately, also the TRITON TIMI-38 substudy on the impact of use or non-use of PPIs on clinical outcome in clopidogrel or prasugrel-treated patients does not fully answer the still open questions. Only a prospective randomized trial of PPI use will be capable of establishing the safety of PPIs in combination with thienopyridines.

## Učinak rosiglitazona na koronarne događaje u studiji RECORD

## Effect of rosiglitazone on coronary events in the RECORD study

**Authors /Autori:** J McMurray, M Komajda, H Beck-Nielsen, R Gomis, M Hanefeld, S Pocock, P Curtis, N Jones & P Home on behalf of the RECORD Committees and Investigators

**Presenter /Predavač:** John McMurray, United Kingdom / Velika Britanija

### Sažetak

### Abstract

Postoji zabrinutost da primjena rosiglitazona može povećati rizik od infarkta miokarda (IM) kod pacijenata s dijabetesom na temelju meta-analize manjih, kratkoročnih studija koje su imale metodološka ograničenja (Nissen i Wolski. *N Engl J Med* 2007;356: 2457-71). Sadašnja analiza opisuje pojavnost prospektivno identificiranih koronarnih događaja koji su nastupili tijekom velikih, dugoročnih (srednje vrijeme praćenja 5,5 godina), randomiziranih studija koje su uspoređivale liječenje rosiglitazonom dodanim temeljnoj monoterapiji metforminom ili sulfonilureom (n=2.220) uz kombinaciju liječenja metforminom i sulfonilureom (n=2.227) kod pacijenata s dijabetesom tipa II — studija *the Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes* (RECORD). Svi događaji su procjenjivani od strane odbora za ishode koji nije bio upoznat s liječenjem, koristeći unaprijed specificirane definicije. Učestalost složenog ishoda studije koji je uključivao fatalni i nefatalni IM (unaprijed definirani sekundarni ishod) je navedena u primarnom članku (Home et al. *Lancet* 2009;373;2125-35). Sadašnji izvještaj opisuje: a) naknadne akutne koronarne epizode i smrtnost kod ovih pacijenata; b) raspon *post hoc* složenih koronarnih ishoda, analiziranih kao vrijeme do prvog događaja; c) ukupne koronarne epizode, uzimajući u obzir i povratne epizode (obzirom da pacijenti mogu doživjeti više od jedne epizode).

Concern had been raised that treatment with rosiglitazone might increase the risk of myocardial infarction in patients with diabetes on the basis of a meta-analysis of small, short-term, trials that had methodological limitations (Nissen and Wolski *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71). The present analyses describe the occurrence of prospectively identified coronary events occurring during a large-scale, long-term (average follow-up 5.5 years), randomized trial comparing treatment with rosiglitazone added to background metformin or sulfonylurea monotherapy (n=2220) with combination metformin plus sulfonylurea treatment (n=2227) in patients with type II diabetes mellitus — *the Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes* (RECORD) study. All events were adjudicated by an endpoint committee blinded to treatment allocation using pre-specified definitions. The composite outcome of fatal and non-fatal myocardial infarction (a pre-defined secondary endpoint) was reported in the primary paper (Home et al *Lancet* 2009; 373; 2125-35). The present report describes i) subsequent acute coronary events and mortality in these patients ii) a range of *post hoc* composite coronary outcomes, analysed as time to first event and iii) total coronary events, taking account of recurrent events (i.e. that patients can experience more than one event).

Dodatni složeni koronarni ishodi uključuju a) bilo koji oblik akutnog koronarnog sindroma (IM sa smrtnim ishodom, iznenadna smrt, hospitalizacija zbog srčanog aresta, hospitalizacija radi akutnog IM ili hospitalizacija zbog nestabilne angine) b) bilo koji akutni koronarni sindrom (ACS) ili druga angina (gore navedeno i pacijenti zbog ostalih kardiovaskularnih hospitalizacija koje se mogu pripisati angini pectoris) te c) bilo koji oblik ACS,

The additional coronary composites analysed included a) Any acute coronary syndrome (fatal MI, sudden death, hospitalization for cardiac arrest, hospitalization for acute MI or hospitalization for unstable angina) b) Any acute coronary syndrome (ACS) or other angina (above plus patients with an "other" cardiovascular hospitalization attributed to angina pectoris) and c) Any ACS, other angina or coronary revascularization (above plus either percuta-



druga angina ili koronarna revaskularizacija (gore navedeno plus ili perkutana koronarna intervencija ili aortokoronarno premoštenje).

Od 60 preživjelih nakon prvog IM u skupini koja je bila liječena rosiglitazonom, bilo je 7 ponovljenih IM i 3 nestabilne angine. Bilo je 11 smrtnih ishoda (od kojih je 7 bilo kardiovaskularnih). Od 52 preživjela nakon prvog IM u kontrolnoj skupini (metformin plus sulfonilurea), bilo je 11 ponovljenih IM i 2 angine pektoris. Bilo je 12 smrtnih slučajeva (od kojih 10 kardiovaskularnih). Prošireni složeni koronarni ishodi bili su slične učestalosti u obje skupine. Ukupni broj koronarnih epizoda je bio sličan u obje skupine — za složene ishode u najširem smislu, 127 pacijenata u skupini koja je primala rosiglitazon je doživjela 221 epizodu prema 128 pacijenata (230 epizoda) u kontrolnoj skupini.

Ukratko, u studiji RECORD nije bilo statistički značajnog povećanja učestalosti koronarnih događaja kod pacijenata koji su liječeni rosiglitazonom.

## Učinak ivabradina na kardiovaskularne ishode kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolesti srca i disfunkcijom lijeve klijetke s ograničavajućom anginom: analiza podskupine studije BEAUTIFUL

**Presenter / Predavač:** Roberto Ferrari, Italy / Italija

**Discussant / Diskutant:** Gerd Heusch, Germany / Njemačka

### Izvješće

Ispitivači studije BEAUTIFUL predstavili su retrospektivnu analizu podskupine od 13,8% originalnih ispitanika koji su imali ograničavajuću, simptomatsku anginu — karakteriziranu bolovima, umorom, palpitacijama ili zaduhom pri uključanju u studiju. Osnovni zaključci iz originalne studije BEAUTIFUL su se većinom potvrdili i dodatno naglasili, sada uz samo granično značajno smanjenje učestalosti složenih ishoda; ivabradin nije imao učinka na smrtnost i hospitalizaciju zbog zatajavanja srca, no značajno je reducirao potrebu za hospitalizacijom uslijed infarkta miokarda i koronarne revaskularizacije, posebno kod pacijenata s frekvencijom iznad 70/min nasuprot u cijeloj podskupini s ograničavajućom anginom; redukcija frekvencije placebom iznosila je svega 4/min i 7/min u cijeloj populaciji s ograničavajućom anginom i kod onih s ograničavajućom anginom i frekvencijom iznad 70/min. Ispitivači priznaju ograničenja retrospektivnog pristupa analizi podskupine studije koja je bila u potpunosti negativna u svom primarnom ishodu te zastupaju svoju analizu kao moguću hipotezu za buduće prospektivno testiranje većeg broja ispitanika. Nažalost, ne navode koju točno hipotezu generiraju iz svoje analize podskupine, vjerojatno da ivabradin pruža veću zaštitu od ishemijske kod pacijenata s koronarnom bolesti srca i ograničavajućom angini-

neous coronary intervention or coronary artery bypass surgery).

Among the 60 survivors of as a first MI in the rosiglitazone group, there were 7 recurrent MIs and 3 cases of unstable angina pectoris. There were 11 deaths (of which 7 were cardiovascular). Among the 52 survivors of a first MI in the control group (metformin plus a sulfonilurea), there were 11 recurrent MIs and 2 cases of angina pectoris. There were 12 deaths (of which 10 were cardiovascular). The expanded coronary composites showed similar event rates in both treatment groups. The total number of coronary events were similar in the two groups — for the broadest composite, 127 patients in the rosiglitazone group experienced 221 events compared to 128 patients (230 events) in the control group.

In summary, there was no statistically significant increase in coronary events in patients treated with rosiglitazone in the RECORD trial.

## Effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in patients with stable CAD and LV dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the BEAUTIFUL trial

### Report

The BEAUTIFUL investigators present a retrospective, subgroup analysis in 13.8% of the original patient population who had limiting symptomatic angina — as characterized by pain, fatigue, palpitations or dyspnoea — at baseline. The essential conclusions from the original BEAUTIFUL study were largely confirmed and further emphasized: now with a just borderline-significant reduction in the composite endpoint, ivabradine had no effect on mortality and hospitalization for heart failure, but significantly reduced the hospitalization for myocardial infarction and coronary revascularization, and this reduction was more pronounced in patients with heart rate above 70/min than in the entire population with limiting angina; the placebo-corrected heart rate reduction was only 4/min and 7/min in the entire population with limiting angina and in those with limiting angina and a heart rate above 70/min, respectively. The investigators appropriately acknowledge the limitations of their retrospective approach to analyze a subgroup of a trial which was entirely negative in its primary endpoint and advocate their analysis as hypothesis-generating and in need of large-scale prospective testing. Unfortunately, they say not precisely which hypothesis they generate from their subgroup analysis, possibly that ivabradine provides greater protection from ischemia in patients with coronary artery disease and limi-



nom nego u onih bez angine; testiranje takve hipoteze bi iziskivalo studiju s velikim brojem ispitanika.

Ispitivači su propustili kritičku raspravu njihovog izbora ograničavajuće angine kao ulaznog kriterija za analizu podskupine. Iako detaljno raspravljaju o utjecaju angine na prognozu, upravo to nije točno za pacijente studije BEAUTIFUL s ograničavajućom anginom koji su imali smrtnost od 10,0% na placebo prema 10,1% u cijeloj populaciji studije BEAUTIFUL na placebo. Razlozi za nedostatak utjecaja angine na prognozu ispitanika su i dalje nejasni: izvrsno antianginalno temeljno liječenje ili potencijalno kardioprotektivna pojava vezana uz ponovljene epizode reverzibilne ishemijske/reperfuzijske, kao što je ishemijsko preokondicioniranje ili, vezano uz disfunkciju lijeve klijetke, hibernacija miokarda što je možda poništilo inače nepovoljne učinke angine na prognozu.

Bez obzira na gornja ograničenja, trenutna analiza podskupine kod pacijenata s ograničavajućom anginom potvrđuje originalnu studiju BEAUTIFUL, u kojoj ivabradin štiti od ishemijske, ali ne i od zatajivanja srca, a ta zaštita je naglašenija kod pacijenata s frekvencijom iznad 70/min. Međutim, sniženje frekvencije ivabradinom u odnosu na placebo za ne više od 7/min, čini se skromnim i teško pomirljivim s opsežnom zaštitom. Također se teško pomiriti s činjenicom da je frekvencija iznad 70/min bila jači diskriminator ishoda za zatajivanje srca nego ishemijska, no uz redukciju frekvencije nije bilo zaštite od zatajivanja srca već samo od ishemijskih ishoda.

Postoji li stoga zaštita od ishemijske pomoću ivabradina izuzev one u obliku redukcije frekvencije? Eksperimentalne studije učinjene na svinjama su jasno otkrile značajnu redukciju u veličini infarkta primjenom ivabradina, ne samo kad se primjenio prije ishemijske, nego i kad se dao kod reperfuzijske. Redukcija veličine infarkta je većinom očuvana kad je redukcija frekvencije uklonjena atrijskom stimulacijom. Ova pleiotropna zaštitna aktivnost, pored bradikardnog učinka, stavlja ivabradin u okružje zaštite srca i njegovo pretvaranje signala posebno u smislu postokondicioniranja, budući da ivabradin djeluje protektivno ako se primjeni samo kod reperfuzijske. Mehanizmi koji podupiru pleiotropnu zaštitu ivabradina su većinom nejasni. Moguće se radi o smanjenju oštećenja reaktivnim spojevima kalcija i smanjenju unosa natrija kroz *I<sub>f</sub>* struju uz sekundarno smanjenje izmjene natrij-kalcij i veliko smanjenje preopterećenja kalcijem.

Eksperimentalne studije, tj. ivabradin povrhu blokade izmjene natrij-kalcija ili antioksidansa su potrebni za rasvjetljavanje potencijalnog zaštitnog pleiotropnog mehanizma ivabradina. Potrebne su kliničke studije kako bi se potvrdili eksperimentalni podaci o zaštiti od reperfuzijskih ozljeda koju pruža ivabradin; najkorisniji bi bio dizajn studija sličan najnovijim istraživanjima s ciklosporinom A kod pacijenata s akutnim infarktomiokarda.

Detaljni uvodnik s navodima literature je od danas dostupan na mrežnoj stranici časopisa *European Heart Journal*.

ting angina than in those without angina; to test such hypothesis would require a huge trial.

Somewhat surprisingly, the investigators fail to critically discuss their choice of limiting angina as the entry criterion for their subgroup analysis. While they expand in detail on the impact of angina on prognosis, exactly this is obviously not true for the BEAUTIFUL patients with limiting angina who had a mortality of 10.0% with placebo as compared to 10.1% in the entire BEAUTIFUL population with placebo. The reasons for the lack of impact of angina on prognosis in this study population remain unclear: the excellent anti-anginal background medication or potential cardioprotective phenomena related to repeated episodes of reversible ischemia/reperfusion, such as ischemic preconditioning or — in conjunction with left ventricular dysfunction — myocardial hibernation, might have offset the otherwise adverse effects of angina on prognosis.

Notwithstanding the above limitations, the current subgroup analysis in patients with limiting angina confirms the original BEAUTIFUL trial, in that ivabradine protects from ischemia and not from heart failure and that protection is more pronounced in patients with heart rate above 70/min. However, the placebo-corrected heart rate reduction by no more than 7/min, respectively, with ivabradine strikes me as modest and difficult to reconcile with the profound protection. Also difficult to reconcile are the facts, that heart rate above 70/min was a stronger discriminator for heart failure than ischemia outcome, but then there was no protection from heart failure but only from ischemia endpoints with heart rate reduction.

So is there protection from ischemia by ivabradine beyond that by heart rate reduction? Experimental studies in pigs clearly revealed a significant reduction in infarct size with ivabradine, not only when given before ischemia but also when given just at reperfusion, and such infarct size reduction was largely preserved when heart rate reduction was offset by atrial pacing. This pleiotropic protective action of ivabradine beyond its bradycardic effect puts ivabradine into the context of cardioprotection and its signal transduction, notably into the context of postconditioning since ivabradine is still protective when given just at reperfusion. The mechanism(s) underlying the pleiotropic protection by ivabradine are largely unclear; attenuation of damage by reactive oxygen species and reduced sodium influx through the *I<sub>f</sub>* current with secondary reduction of sodium-calcium exchange and ultimate reduction in calcium overload have been suggested.

Experimental studies, e.g. with ivabradine on top of sodium-calcium exchange blockade or anti-oxidant regimens, are required to elucidate the potential pleiotropic protective mechanism of ivabradine. Clinical studies are required to confirm the experimental data on protection by ivabradine against reperfusion injury; a similar study design as in the most recent trial on cyclosporine A in patients with acute myocardial infarction would be most useful.

A detailed Editorial with references is available on the Eur Heart J website as of today.



## Randomizirani dokazi primjene rosuvastatina za primarnu prevenciju kod osoba u dobi 70 i više godina: JUPITER

**Authors / Autori:** Robert J Glynn and Paul M Ridker on behalf of the JUPITER Trial Study Group

**Presenter / Predavač:** Robert Glynn, United States of America / Sjedinjene Američke Države

### Sažetak

Odnos vrijednosti kolesterola i kardiovaskularnog rizika slabi s poodmaklim godinama, a uporaba statina za primarnu prevenciju kod osoba starije životne dobi i dalje ostaje kontroverzna.

Između 17.802 naočigled zdravih muškaraca i žena randomiziranih u studiji JUPITER, 5.695 je u početku studije bilo u dobi 70 ili više godina. Studija je zaustavljena nakon prosječnog vremena praćenja od 1,9 godina (maksimalno 5,0) temeljem uvjerljivih dokaza učinkovitosti u odnosu na složeni primarni ishod. Ovdje predstavljamo učinke rosuvastatina kod ispitanika u dobi od 70 godina ili starijih, na temelju analize čija je namjena liječenje, za složeni primarni ishod i unaprijed definirane sekundarne ishode (ukupna smrtnost, venski tromboembolizam i pojavnost dijabetesa).

32% ispitanika studije JUPITER starosti 70 godina ili više godina je zadobilo 49% (N=194) od 393 potvrđena primarna ishoda. Stope primarnih ishoda u ovoj dobnoj skupini su bile 1,22 i 1,99 na 100 osoba tijekom godina praćenja u skupinama na rosuvastatinu, odnosno placebo (omjer rizika 0.61; 95% CI 0.46-0.82; P<0.001). Odgovarajuća učestalost sekundarnih ishoda u ovoj dobnoj skupini je iznosio 1,63 i 2,04 za ukupnu smrtnost (HR 0.80; 95% CI 0.62-1.04; P=0.090), 0,24 i 0,41 za venski tromboembolizam (HR 0.58; 95% CI 0.31-1.11; P=0.096), te 1,20 i 0,98 za dijabetes (HR 1.21; 95% CI 0.86-1.71; P=0.27). Stoga su relativni učinci zabilježeni kod starijih pacijenata bili vrlo slični onima iz ukupne studije.

Međutim, pošto su apsolutni rizici u ovoj dobnoj skupini bili znatno viši, procijenjen broj potreban za liječenje (NNT) tijekom pet godina kako bi se spriječio jedan primarni ishod bi bio 19, u usporedbi s procijenjenim NNT od 25 u ukupnoj studiji.

## Randomized evidence on Rosuvastatin for primary prevention in individuals 70 years of age or older. JUPITER

### Abstract

Relationships of cholesterol levels with cardiovascular risk weaken with advancing age, and use of statins for primary prevention in older people remains controversial.

Among the 17802 apparently healthy men and women randomized in the JUPITER trial, 5695 were initially age 70 years or older. The trial was stopped after a median follow-up of 1.9 years (maximum, 5.0) on the basis of convincing evidence of efficacy with respect to the combined primary end point. We present here the observed effects of rosuvastatin in participants age 70 years or older, based on intention-to-treat analyses, for the composite primary end point and the pre-specified secondary end points of total mortality, venous thromboembolism, and incident diabetes.

The 32% of participants in the JUPITER trial who were aged 70 years or older accrued 49% (N=194) of the 393 confirmed primary end points. The rates of the primary end point in this age group were 1.22 and 1.99 per 100 person-years of follow-up in the rosuvastatin and placebo groups, respectively (hazard ratio 0.61; [95% CI, 0.46 to 0.82]; P<0.001). Corresponding rates of secondary end points in this age group were 1.63 and 2.04 for any death (hazard ratio 0.80; [95% CI, 0.62 to 1.04]; P=0.090), 0.24 and 0.41 for venous thromboembolism (hazard ratio 0.58; [95% CI, 0.31 to 1.11] P=0.096), and 1.20 and 0.98 for diabetes (hazard ratio 1.21; [95% CI, 0.86 to 1.71]; P=0.27). Thus, relative effects observed in older participants were quite similar to those reported for the overall trial.

However, because absolute risks were substantially higher in this age group, the estimated number needed to treat (NNT) for 5 years to prevent 1 primary end point was 19, compared with the estimated NNT of 25 for the overall trial.

**8. kongres Hrvatskoga kardiološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem  
2. kongres Hrvatske udruge kardioloških medicinskih sestara  
Opatija, 21. - 24. listopada 2010. godine**

**8<sup>th</sup> Congress of the Croatian Cardiac Society with international participation  
2nd Congress of the Croatian Cardiac Nurses Society**

**Organized by: Croatian Cardiac Society  
Hotel Ambassador • Opatija, Croatia  
October, 21-24, 2010**

Više informacija / More info: [www.kardio-kongres2010.org](http://www.kardio-kongres2010.org) or [www.kardio.hr](http://www.kardio.hr)



## Međunarodni značaj aterotrombotske vaskularne bolesti i ishoda: trogodišnji podaci iz registra REACH

## International impact of atherothrombotic vascular disease and events: 3-year data from the REACH Registry

**Authors / Autori:** Mark J Alberts, Ph Gabriel Steg, Deepak L Bhatt, Jean-Louis Mas, E Magnus Ohman, Alan T Hirsch, Joachim Rüter

**Presenter / Predavač:** Mark Alberts, United States of America / Sjedinjene Američke Države

### Sažetak

**Uvod:** Aterotrombotska vaskularna bolest predstavlja vodeći uzrok pobola i smrtnosti u cijelom svijetu. Postoji nedostatak točnih, suvremenih i međunarodnih podataka o ishodima ambulantnih bolesnika s vaskularnom bolesti koji su važni za planiranje medicinskih intervencija i formuliranje učinkovite javnozdravstvene politike.

**Metode:** Koristili smo podatke iz registra REACH, opservacijske studije ambulantnih bolesnika s aterotrombozom (ustanovljenom bolesti koronarnih arterija [CAD], cerebrovaskularnom bolesti, ili perifernom bolesti arterija [PAD]) ili s najmanje tri aterotrombotska čimbenika rizika iz 44 zemlje. Cilj je bio istražiti ishode nakon tri godine praćenja. Svi pacijenti su godišnje pregledani (svakih šest mjeseci u Sjedinjenim Američkim Državama) kako bi se ustanovila učestalost pojave infarkta miokarda (MI), moždanog udara, kardiovaskularne (CV) smrti ili hospitalizacije zbog vaskularnih razloga.

**Rezultati:** U ožujku 2009. godine trogodišnji ishodi su bili poznati za 38.909 pacijenata (81% podobnih za praćenje), uključujući 32.247 ispitanika sa simptomatskom bolesti. Među simptomatskim pacijentima, 92% je uzimalo antitrombotične lijekove, a 76% je bilo na hipolipemicijama. Za MI / moždani udar / CV smrt, jedno i trogodišnje stope ishoda su kod svih ispitanika iznosile 4,2% odnosno 11,0%. Učestalost epizoda (MI / moždani udar / CV smrt) je bila značajno viša kod simptomatskih ispitanika prema onih s rizičnim čimbenicima i kod jedne godine (4,7% prema 2,3%;  $p < 0,001$ ) i kod tri godine (12,0% prema 6,2%;  $p < 0,001$ ). Jedno i trogodišnje stope složenog ishoda (MI / moždani udar / CV smrt / hospitalizacija) su kod pacijenata sa simptomatskom bolesti iznosile 14,4% odnosno 28,4%. Hospitalizacije zbog vaskularnih epizoda koje nisu bile MI / moždani udar / CV smrt su bile česte kod praćenja od tri godine, i to 19,0% za cijelu populaciju, 33,8% za PAD i 23,0% za CAD. Za pacijente sa simptomatskom vaskularnom bolesti u jednom vaskularnom području, prema višestrukim vaskularnim prostorima trogodišnje stope epizoda za MI / moždani udar / CV smrt / hospitalizaciju su iznosile 25,5% prema 40,5% ( $p < 0,001$ ).

**Zaključci:** Unatoč suvremenoj terapiji, ambulantni pacijenti sa simptomatskom aterotrombotskom vaskularnom bolesti još uvijek imaju visoku učestalost ponovljenih događaja i hospitalizacija. Ovim pacijentima je potrebno učestalo korištenje medicinskih resursa te bi stoga trebali biti ciljana skupina za preventivne mjere.

### Abstract

**Background:** Atherothrombotic vascular disease is the leading cause of morbidity and mortality throughout the world. Accurate, contemporary and international data on the outcomes of outpatients with vascular disease are important for planning medical interventions and formulating effective public health policies, but are lacking.

**Methods:** We used data from the ongoing REACH Registry, an observational study of outpatients with atherothrombosis (established coronary artery disease [CAD], cerebrovascular disease, or peripheral arterial disease [PAD]), or with at least three atherothrombotic risk factors from 44 countries. The aim was to determine outcome events after 3 years of follow-up. All patients were seen annually (every 6 months in the United States) to determine the occurrence of events such as myocardial infarction (MI), stroke, cardiovascular (CV) death, or hospitalization for vascular reasons.

**Results:** As of March 2009, 3-year outcomes were available for 38,909 patients (81% of those eligible for follow-up), including 32,247 with symptomatic disease. Among the symptomatic patients, 92% were taking anti-thrombotic agents and 76% were on lipid-lowering therapy. For MI/stroke/CV death, the 1- and 3-year event rates for all patients were 4.2% and 11.0%, respectively. Event rates (MI/stroke/CV death) were significantly higher for patients with symptomatic disease vs those with risk factors only at 1 year (4.7% vs 2.3%,  $p < 0.001$ ) and at 3 years (12.0% vs 6.2%,  $p < 0.001$ ). The 1- and 3-year rates of MI/stroke/CV death/hospitalization were 14.4% and 28.4%, respectively, for patients with symptomatic disease. Hospitalization for a vascular event other than MI/stroke/CV death was common at 3 years, with rates of 19.0% for the entire cohort, 33.8% for PAD, and 23.0% for CAD. For patients with symptomatic vascular disease in one vascular bed vs multiple vascular beds, the 3-year event rates for MI/stroke/CV death/hospitalization were 25.5% vs 40.5% ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Despite contemporary therapy, outpatients with symptomatic atherothrombotic vascular disease still experience high rates of recurrent events and hospitalizations. This patient population has a very high utilization rate of medical resources and should be targeted for improved disease-prevention efforts.

## Alpe Adria Cardiology 2010

Vienna, Austria • September 16-18, 2010 • Old General Hospital - Campus

Organized by: Alpe Adria Association of Cardiology

More info: Director: Kurt Huber, MD, [kurt.huber@wienkav.at](mailto:kurt.huber@wienkav.at)

Congress Secretariat: Contact: Ms. Mag. Franziska Beckmann, [csconcept@chello.at](mailto:csconcept@chello.at)



## Vrijednost kolesterola i triglicerida u ispitanika koji nisu natašte, infarkt miokarda i rana smrt: Copenhagen City Heart

**Authors /Autori:** Anne Langsted, MD, Jacob J Freiberg, MD, Anne Tybjarg-Hansen, MD, DMSc, Peter Schnohr, MD, DMSc, Gorm B Jensen, MD, DMSc, and Borge G Nordestgaard MD, DMSc

**Presenter / Predavač:** Borge Nordestgaard, Denmark / Danska

### Sažetak

**Uvod:** Trenutne smjernice preporučaju identifikaciju i liječenje povišenih vrijednosti kolesterola, ali ne i vrijednosti triglicerida u pacijenata koji nisu natašte.

**Cilj:** Usporedili smo sposobnost nasumično izmjerenih vrijednosti kolesterola i triglicerida u pacijenata koji nisu natašte u predviđanju rizika od infarkta miokarda i ukupne smrtnosti.

**Metode i ispitanici:** Trideset i jednu godinu pratili smo 7.581 žena i 6.391 muškaraca u dobi od 20 do 93 godine izdvojenih iz opće populacije Danske. Među ženama, njih 768 je razvilo infarkt miokarda (IM) i 4.398 je umrlo, a odgovarajuće vrijednosti su kod muškaraca iznosile 1.151 i 4.416. Praćenje je obavljeno u svih ispitanika.

**Mjere glavnih ishoda:** Kolesterol i trigliceridi u plazmi mjereni nasumično u ispitanika koji nisu natašte, lipoproteini, tradicionalni kardiovaskularni čimbenici rizika i ishodi.

**Rezultati:** Povišena vrijednost ukupnog kolesterola u ispitanika koji nisu natašte je većinom označavao povišene razine LDL-a, dok su povišene razine triglicerida većinom označavale povišene razine preostalog lipoproteinskog kolesterola. Kod žena s kolesterolem <5mmol/L, multivarijatna prilagođena stopa rizika za infarkt miokarda je iznosila 1,3 (95% CI 0.9-1.8) za kolesterol od 5-5,99 mmol/L do 2,5 (1.6-4.0), za kolesterol =9mmol/L (trend  $p<0,0001$ ). Kod žena s trigliceridima <1 mmol/L, stope rizika bile u rasponu od 1.5 (1.2-1.8) za trigliceride od 1-1,99 mmol/L do 4.2 (2.5-7.2) za trigliceride =5mmol/L ( $p<0,0001$ ). Kod muškaraca su odgovarajuće stope rizika bile u rasponu od 1.2 (1.0-1.5) do 5.3 (3.6-8.0) za kolesterol ( $p<0,0001$ ), te od 1.3 (1.0-1.6) do 2.1 (1.5-2.8) za trigliceride ( $p<0,0001$ ). Povišene vrijednosti kolesterola nisu dosljedno povezane s ukupnom smrtnošću kod žena (trend  $p=0.39$ ) ili muškaraca ( $p=0.02$ ). Suprotno tome, kod žena s trigliceridima <1 mmol/L, multivarijatne prilagođene stope rizika za ukupni mortalitet su bile u rasponu od 1.1 (1.0-1.2), za trigliceride od 1-1.99 mmol/L do 2.0 (1.5-2.9) za trigliceride =5mmol/L (trend  $p<0,0001$ ); odgovarajuće stope rizika za muškarace su bile od 1.1 (1.0-1.2) do 1.5 (1.2-1.7) ( $p<0,0001$ ).

**Zaključak:** Postupno povišenje vrijednosti i kolesterola i triglicerida u pacijenta koji nisu natašte, povezano je s postupnim povećanjem rizika od infarkta miokarda; međutim, samo su povišene razine triglicerida u ispitanika koje nisu natašte dosljedno povezane s ukupnim mortalitetom.

## Nonfasting cholesterol and triglycerides, myocardial infarction, and early death. Copenhagen City Heart

### Abstract

**Context:** Current guidelines recommend identification and treatment of elevated cholesterol levels, but not of nonfasting triglycerides.

**Objective:** We compared the ability of cholesterol and triglycerides measured nonfasting at random to predict risk of myocardial infarction and total mortality.

**Design, setting, and participants:** We followed 7581 women and 6391 men aged 20 to 93 years from the Danish general population for 31 years. Among women, 768 developed myocardial infarction and 4398 died; corresponding numbers in men were 1151 and 4416. Follow-up was 100% complete.

**Main outcome measures:** Plasma cholesterol and triglycerides measured nonfasting at random, lipoproteins, traditional cardiovascular risk factors and endpoints.

**Results:** Elevated nonfasting total cholesterol mainly marked elevated low density lipoprotein cholesterol levels while elevated nonfasting triglyceride levels mainly marked elevated remnant lipoprotein cholesterol levels. Compared to women with cholesterol <5mmol/L, multivariate adjusted hazard ratios for myocardial infarction ranged from 1.3(95%CI 0.9-1.8) for cholesterol of 5-5.99 mmol/L to 2.5 (1.6-4.0) for cholesterol =9mmol/L (trend  $p<0.0001$ ), while compared with women with nonfasting triglycerides <1 mmol/L, hazard ratios ranged from 1.5 (1.2-1.8) for triglycerides of 1-1.99 mmol/L to 4.2 (2.5-7.2) for triglycerides =5mmol/L ( $p<0.0001$ ). In men, corresponding hazard ratios ranged from 1.2 (1.0-1.5) to 5.3 (3.6-8.0) for cholesterol ( $p<0.0001$ ), and from 1.3 (1.0-1.6) to 2.1 (1.5-2.8) for triglycerides ( $p<0.0001$ ). Increasing cholesterol levels did not consistently associate with total mortality in women (trend  $p=0.39$ ) or men ( $p=0.02$ ). In contrast, compared with women with triglycerides <1 mmol/L, multivariate adjusted hazard ratios for total mortality ranged from 1.1 (1.0-1.2) for triglycerides of 1-1.99 mmol/L to 2.0(1.5-2.9) for triglycerides =5mmol/L (trend  $p<0.0001$ ); corresponding hazard ratios in men ranged from 1.1(1.0-1.2) to 1.5(1.2-1.7) ( $p<0.0001$ ).

**Conclusion:** Stepwise increasing levels of both nonfasting cholesterol and nonfasting triglycerides associate with stepwise increasing risk of myocardial infarction; however, only increasing levels of nonfasting triglycerides consistently associate with total mortality.



## Klinički ishod nakon trombektomije ili standardne angioplastike kod pacijenata s infarktom miokarda sa ST-elevacijom: skupna analiza pojedinačnih podataka ispitanika iz jedanaest randomiziranih studija: ATTEMPT

**Authors / Autori:** Francesco Burzotta, Maria De Vita (Co-first Investigator), Youlan Gu, Takaaki Isshiki, Thierry Lefevre, Anne Kaltoft, Dariusz Dudek, Gennaro Sardella, Pedro Silva Orrego, David Antonucci, Leonardo De Luca, Giuseppe GL Biondi-Zoccai, Filippo Crea, Felix Zijlstra

**Presenter / Predavač:** Francesco Burzotta, Italy / Italija

### Sažetak

**Uvod:** Studije o trombektomiji u pacijenata s infarktom miokarda sa ST-elevacijom (STEMI) koji se liječe perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) su pokazale povoljan utjecaj na reperfuziju miokarda. Međutim, niti jedna objavljena studija nije bila dovoljno snažna za procjenu utjecaja trombektomije na dugoročne kliničke ishode. Stoga smo proveli kolaborativnu analizu podataka pojedinačnih pacijenata čiji je cilj bio procijeniti dugotrajne kliničke ishode kod pacijenata sa STEMI koji su randomizirani na PCI sa ili bez trombektomije (kratica studije: ATTEMPT, broj registracije na [clinicaltrial.org](http://clinicaltrial.org) web stranici: NCT00766740).

**Metode:** Kontaktirani su glavni ispitivači randomiziranih studija koje uspoređuju trombektomiju sa standardnim PCI kod pacijenata sa STEMI. Suglasni ispitivači su sačinjavali ATTEMPT ispitivače, a pružili su niz ključnih podataka prije samog izvođenja PCI, kao i najduljega dostupnoga kliničkog ishoda za pacijente uključene u odgovarajuću studiju. Primarni ishod je bio ukupna smrtnost tijekom praćenja. Sekundarni ishodi su bili veliki neželjeni kardiološki događaji (MACE: ukupna smrtnost i/ili ciljane lezija / revaskularizacije krvne žile (TLR/TVR) i/ili infarkt miokarda (MI)), MI, ukupna smrt + MI i TLR/TVR. Štoviše, učinak trombektomije na kliničke ishode je procijenjen na seriji unaprijed definiranih podskupina pacijenata.

**Rezultati:** U ovu analizu su ušli pojedinačni podaci o 2.686 pacijenata uključenih u jedanaest studija. Kliničko praćenje je bilo dostupno kod 2.674 (99,6%) pacijenata s medijanom trajanja od 365 dana.

• Primarni ishodi — Kaplan-Maierova analiza primarnih ishoda na najdužem dostupnom praćenju je pokazala da je trombektomija povezana sa smanjenjem ukupne smrtnosti (log-rank  $p=0,049$ ).

• Sekundarni ishodi — Kaplan-Maierova analiza najdužeg dostupnog praćenja, bilo cjelovita ili prema studijama (koja je pružila slične rezultate za smjer i veličinu statističkog značenja), je dokazala da je primjena trombektomije povezana sa znatno manjom učestalosti MACE (log-rank  $p=0,011$ ) i smrti + MI (log-rank  $p=0,015$ ), no beznačajne razlike u MI (log-rank  $p=0,126$ ) ili u TLR/TVR (log-rank  $p=0,126$ ).

#### Analiza podskupina

— Vrsta uređaja za trombektomiju

## Clinical outcome after thrombectomy or standard angioplasty in patients with ST elevation myocardial infarction: individual patient-data pooled analysis of 11 randomized trials. ATTEMPT

### Abstract

**Background:** Trials on thrombectomy in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) have shown favourable impact on myocardial reperfusion. However, no published study was adequately powered to assess the impact of thrombectomy on long term clinical outcome. Thus, we conducted a collaborative individual patient-data pooled analysis aimed to assess the long-term clinical outcome in STEMI patients randomized to percutaneous coronary intervention (PCI) with or without thrombectomy (study acronym: ATTEMPT, Number of registration in [clinical-trial.org](http://clinical-trial.org) website: NCT00766740).

**Methods:** Principal investigators of randomized trials comparing thrombectomy with standard PCI in patients with STEMI were contacted. Agreeing investigators constituted the ATTEMPT Investigators and provided a series of key pre-PCI data as well as the longest available clinical outcome of the patients enrolled in the corresponding trial. Primary end-point was all-cause mortality during the follow-up. Secondary end-points were major adverse cardiac events (MACE: all-cause death and/or target lesion/vessel revascularization (TLR/TVR) and/or myocardial infarction (MI)), MI, all-cause death + MI and TLR/TVR. Moreover, the effect of thrombectomy on clinical outcome was assessed in a series of predefined patients' subgroups.

**Findings:** Individual data of 2686 patients enrolled in 11 trials entered the pooled analysis. Clinical follow-up was available in 2674 (99.6%) patients at a median of 365 days.

• Primary end-point — Kaplan-Meier analysis at the longest available follow-up showed that allocation to thrombectomy was associated with reduced all-cause mortality (log-rank  $p=0.049$ ).

• Secondary end-points — Kaplan-Meier analyses at the longest follow-up available, either crude or stratified by study (which provided similar results for direction and magnitude of statistical significance), showed that allocation to thrombectomy was associated with significantly fewer MACE (log-rank  $p=0.011$ ) and death+MI (log-rank  $p=0.015$ ), but non-significant differences in MI (log-rank  $p=0.126$ ) or in TLR/TVR (log-rank  $p=0.126$ ).

#### Subgroups analysis

— Type of thrombectomy device





S obzirom na korištenu vrstu uređaja za trombektomiju populacija studije ATTEMPT je podijeljena u dvije skupine: skupina za manualnu trombektomiju (1.815 ispitanika u studijama koje su koristile Diver CE, Pronto i Export katetere) te skupina za nemanualnu trombektomiju (871 ispitanik iz studija koje su koristile uređaj X-Sizer, Angiojet, Rescue i TVAC). U skupini za manualnu trombektomiju Kaplan-Meier analiza najduljeg dostupnog praćenja je pokazala da je trombektomija povezana sa znatno manjom učestalosti smrtnih ishoda (log-rank  $p=0,011$ ; procijenjeni broj pacijenata koji je potrebno liječiti kako bi se spasio 1 život iznosio je 34) dok je u skupini za nemanualnu trombektomiju postupak bio povezan sa sličnim mortalitetom kao i kod standardne PCI (log-rank  $p=0,481$ ).

— Kliničke i angiografske podskupine

Nije bilo razlike u mortalitetu kod podjele populacije studije prema prisutnosti ili odsutnosti dijabetesa, kratkog, srednje dugačkog ili duljeg vremena do reperfuzije, lokalizacije vodeće lezije (lijeva prednja silazna ili cirkumfleksna ili desna koronarna arterija) i sa stupnjem TIMI protoka (0-1 ili 2-3) prije intervencije. Obratno, značajna korist od trombektomije vezana za preživljavanje je bila prisutna u podskupini pacijenata liječenih IIb/IIIa inhibitorima (1.787 pacijenata; log-rank  $p=0,045$ ; HR 0.61; 95% CI 0.38-0.90), a ne kod onih koji nisu primali ovu skupinu lijekova (899 pacijenata; log-rank  $p=0,843$ ; HR 0.93; 95% CI 0.48-1.80). Interesantno, u *post hoc* analizi stratificiranoj prema korištenju trombektomije i primjeni IIb/IIIa inhibitora, pacijenti liječeni i trombektomijom i IIb/IIIa inhibitorima su imali nižu stopu mortaliteta, a oni koji nisu primali niti jedno od ovih liječenja su imali visoku stopu mortaliteta, pacijenti koji su primili samo jednu od ovih terapija su imali srednju učestalost ishoda.

**Zaključak:** Trenutna velika analiza randomiziranih studija ukazuje da trombektomija, kad se obavlja pomoću ručnih katetera za aspiraciju tromba, znatno poboljšava učestalost preživljavanja kod pacijenata sa STEMI koji su podvrgnuti mehaničkoj reperfuziji, a njezini učinci se pridodaju onima IIb/IIIa inhibitora.

**Discussant / Diskutant:** Eric Eeckhout, Switzerland / Švicarska

## Izvešće

**P**rimarna perkutana koronarna intervencija (PCI) je dobila najviši stupanj preporuka i dokaza za uporabu u praksi od strane ESC smjernica za zbrinjavanje pacijenata s infarktom miokarda s ST-evacijom u 2008. godini. Trenutno je primarna PCI svakodnevna aktivnost u većini laboratorija za kateterizaciju diljem svijeta.

Tijekom vremena, primarna PCI praksa nas je naučila da klasičan TIMI protok nije primjereni marker za prosuđivanje kvalitete reperfuzije na razini miokarda. Fenomen odsutnosti protoka je definiran kao nemogućnost obnove perfuzije na razini tkiva unatoč odsutnosti epikardijalne mehaničke opstrukcije. Odsutnost protoka je učestala tijekom primarnog PCI (do 40% slučajeva) te je djelomično objašnjena distalnom embolizacijom tromba iz instrumentirane infarktom vezane arterije. Odsutnost protoka tijekom primarnog PCI ima i prognostički utjecaj i njegova prevencija je glavni cilj primarnog PCI. S tehničkog stajališta, manualna aspiracija tromba prije stentiranja se pokazala kao jednostavan i veoma učinkovit alat za preven-

The ATTEMPT study population was divided in two groups considering the type of thrombectomy device used: manual thrombectomy group (1815 patients enrolled in trials with use of Diver CE, Pronto and Export catheters) and non-manual thrombectomy group (871 patients enrolled in trials with use of X-Sizer, Angiojet, Rescue and TVAC devices). In the manual thrombectomy group Kaplan-Meier analyses at the longest follow-up available showed that allocation to thrombectomy was associated to significantly fewer deaths (log-rank  $p=0,011$ ; estimated number of patients needed to treat to save 1 life: 34) while in the non-manual thrombectomy group the allocation to thrombectomy was associated to similar mortality compared to standard PCI (log-rank  $p=0,481$ ).

— Clinical and angiographic subgroups

There was no difference in mortality when splitting the study population according to the presence or absence of diabetes, to shorter, intermediate or longer time-to-reperfusion, to type of culprit artery (left anterior descending or circumflex artery or right coronary artery) and to pre-PCI TIMI flow (0-1 or 2-3). Conversely, a significant benefit of thrombectomy in terms of survival was present in the subgroup of patients treated with IIb/IIIa inhibitors (1787 patients; log-rank  $p=0,045$ ; HR 0.61, 95%CI 0.38-0.90) and not in those not receiving this drugs (899 patients; log-rank  $p=0,843$ ; HR 0.93, 95%CI 0.48-1.80). Interestingly, in a post-hoc analysis stratified according to thrombectomy use and IIb/IIIa inhibitors administration, patients treated by both thrombectomy and IIb/IIIa inhibitors had the lower mortality rate, those who had none of these treatments had the higher mortality rate, patients receiving only one of these therapies exhibiting intermediate outcome.

**Interpretation:** The present large pooled analysis of randomized trials suggests that thrombectomy, when performed by manual thrombus-aspirating catheters, significantly improves survival in patients with STEMI undergoing mechanical reperfusion and that its effect may be additional to that of IIb/IIIa inhibitors.

## Report

**P**rimarily percutaneous coronary intervention (PCI) has received the highest level of recommendation and evidence for practice by our 2008 Society Guidelines on the management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. At present, primary PCI is a daily activity in most catheterization laboratories around the world.

Over time, primary PCI practice has taught us that the classical TIMI flow is not an adequate marker to judge the quality of reperfusion at the level of the myocardium. The no-reflow phenomenon has been defined as the inability to restore perfusion at tissue level despite the absence of epicardial mechanical obstruction. No-reflow is particularly frequent during primary PCI (up to 40% of cases) and is partially explained by distal embolization of thrombus from the instrumented infarct-related artery. No-reflow during primary PCI has a prognostic impact and its prevention is a major objective during primary PCI. From a technical point of view, manual thrombus aspiration prior to stenting has emerged as a simple and very effective tool to



ciju odsutnosti protoka. Doista, ovo je demonstrirano u velikoj (unicentričnoj) studiji TAPAS koja je pokazala dobre rezultate preživljavanja nakon godine praćenja.

Burzotta i sur. predstavljaju meta-analizu randomiziranih kontroliranih studija trombektomije tijekom primarnog PCI (ATTEMPT). Ova meta-analiza je uključila jedanaest od sedamnaest studija identificiranih nakon pažljivog pretraživanja baze MEDLINE. Za skupnu analizu su bili dostupni podaci od ukupno 2.686 pojedinačnih pacijenata. Primarni ishod je bio ukupna smrtnost, a analiza podskupina je unaprijed definirana prema tipu tehnike za trombektomiju i primjeni IIb/IIIa antagonista. Od ispitiivača se tražilo da osiguraju najdulje dostupno praćenje.

Glavni zaključci studije ATTEMPT su sljedeći: sistem-ska trombektomija tijekom primarnog PCI poboljšava preživljavanje nakon jedne godine; dobri rezultati preživljavanja zapaženi su samo nakon manualne trombektomije; dodatna korist se opaža kod pacijenata koji su liječeni IIb/IIIa antagonistima.

Koje su pozitivne značajke studije? Ovo je skupna analiza podataka pojedinih pacijenata koja obrađuje relevantno i praktično pitanje. Analiza je obavljena od strane individualnih ispitiivača i bez financijske podrške. Kako bi se provjerila heterogenost, unutarnja valjanost i pristranost kod publikacije, obavljena je kompleksna statistička analiza. Naposljetku, ažurirano je i znatno produljeno praćenje svake studije. Kao i obično, meta-analizom postavlja nekoliko pitanja. Uloga sekundarnih ishoda nije jasna u pogledu ishoda kao što je mortalitet. Naročito su osjetljivi na greške interpretacije. Štoviše, unaprijed definirane podskupine (izuzev tipa trombektomije i upotrebe IIb/IIIa antagonista) nemaju dostatnu snagu kako bi se donijeli razumni zaključci. Naposljetku, odsutnost 6 od 17 studija je svakako glavno ograničenje studije ATTEMPT. Većinom su uključene studije bez manualne trombektomije te, iako su ove studije pokazale negativne rezultate, globalna analiza daje prednost manualnoj trombektomiji.

Ovi nedostaci ne osporavaju zasluge studije ATTEMPT. Manualna trombektomija bi trebala biti standardna praksa tijekom primarne PCI.

## Optimalna strategija revascularizacije kod pacijenata s trožilnom bolesti i/ili bolesti debla lijeve koronarne arterije: dvogodišnji ishodi studije SYNTAX

**Authors / Autori:** Pieter Kappetein, MD PhD; David R. Holmes, MD; Friedrich W. Mohr, MD PhD; Patrick W. Serruys, MD PhD; Elisabeth Stahle, MD; Ted E. Feldman, MD; Michael J. Mack, MD; Antonio Colombo, MD; Keith D. Dawkins, MD; Marie-Claude Morice, MD

**Presenter / Predavač:** A Pieter Kappetein, Netherlands / Nizozemska

### Sažetak

**Uvod:** Svrha studije SYNTAX je bila usporediti perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) s aortokoronarnim premoštenjem (CABG) kod liječenja novonastale trožilne bolesti (3VD) i/ili bolesti debla lijeve koronarne arterije (LM).

**Metode:** SYNTAX je prospektivna, multinacionalna, randomizirana klinička studija s paralelnim registrima. Uzastopni pacijenti s novonastalom 3VD i/ili LM su pregle-

prevent no reflow. Indeed, this has been demonstrated by the large (single-center) TAPAS trial which further showed survival benefit at year follow-up.

During the clinical trial update III, Burzotta et al. present a meta-analysis of randomized controlled trials on thrombectomy during primary PCI (ATTEMPT). This meta-analysis was able to include 11 out of 17 studies identified after a careful MEDLINE search. A total of 2686 individual patient data were available for a pooled analysis. The primary end point was all cause mortality and a subgroup analysis was predefined on the type of thrombectomy technique and the administration of IIb/IIIa antagonists. The investigators were requested to provide the longest follow-up available.

The main conclusions of the ATTEMPT study are the following: systematic thrombectomy during primary PCI improves survival at 1 year; survival benefit is observed after manual thrombectomy only; an additional benefit is obtained in patients treated with IIb/IIIa antagonists.

What are the positive features of this study? This is a pooled analysis of individual patient data on a relevant and practical question. The analysis was performed by individual investigators without financial support. In order to check for heterogeneity, internal validity and publication bias a complex statistical analysis was performed. Finally, the follow-up of each study was updated and significantly extended. As usual, a meta-analysis raises a few points of concern. The role of the secondary end points is unclear in view of such a hard positive end point as mortality. They are particularly vulnerable to error in interpretation. Furthermore, the predefined subgroups (other than thrombectomy type and the use of IIb/IIIa antagonists) are underpowered to make any reasonable conclusions. Finally, the absence of 6 out of 17 trials is certainly the major limitation of ATTEMPT. The majority involves non manual thrombectomy trials and, even if these studies have revealed negative results, the global analysis imbalances further in favour of manual thrombectomy.

Still, these limitations do not counterweight the merit of the ATTEMPT study. Manual thrombectomy, should be standard practice during primary PCI.

## Optimal revascularization strategy in patients with three-vessel disease and/or left main disease: The 2 year outcomes of the SYNTAX Trial

### Abstract

**Purpose:** The SYNTAX trial was designed to compare percutaneous coronary intervention (PCI) with coronary artery bypass surgery (CABG) for the treatment of de novo three-vessel (3VD) and/or left main coronary disease (LM).

**Methods:** SYNTAX is a prospective, multinational, randomized clinical trial with parallel nested registries. Consecutive patients with de novo 3VD and/or LM disease



dani od strane kardiološkog tima (kardijalni kirurg i intervencijski kardiolog). Ako je bilo utvrđeno da su pogodni za ekvivalentnu revaskularizaciju s oba tretmana, bili su randomizirani na PCI ili CABG, stratificirani prema LM bolesti i prisutnosti dijabetesa. Ako je pacijent bio prikladan samo za jednu opciju liječenja, upisan je u PCI registar kao neprikladan za CABG ili CABG registar kao neprikladan za PCI.

**Rezultati:** Ukupno je randomizirano 1.800 pacijenata na 85 lokacija, a 198 pacijenata je upisano u PCI registar te 1.077 u CABG registar. Primarni ishod studije SYNTAX, 12 mjesecni događaji MACCE (velike kardijalne i cerebrovaskularne epizode: ukupna smrtnost, moždani udar, infarkt miokarda, ponovna revaskularizacija), je bio znatno veći u PCI skupini (12,4% CABG prema 17,8%) najvećim dijelom zbog povećanja ponovne revaskularizacije (CABG 5,9% prema PCI 13,5%).

Dvogodišnji ishodi su prikazani u **Tablici**. MACCE (analizirano vremenom do pojave epizode) se znatno povećao kod pacijenata na PCI (CABG 16,3% prema PCI 23,4%;  $P=0,0002$ ); međutim, složeni sigurnosni ishod smrt/moždani udar/infarkt miokarda je bio usporediv kod dvije skupine (CABG 9,6% prema PCI 10,8%;  $P=0,44$ ). Slično ishodima nakon prve godine praćenja, povišena učestalost MACCE nakon dvije godine je većinom pripisivano učestalijoj ponovnoj revaskularizaciji kod pacijenata liječenih primjenom PCI (CABG 8,6% prema PCI 17,4%;  $P<0,0001$ ); većinom je ponovna revaskularizacija nastupila unutar prve godine. U skupini liječenoj primjenom PCI znatno češće je nastupio infarkt miokarda (CABG 3,3% prema PCI 5,9%;  $P=0,01$ ), a moždani udar je bio znatno češći u skupini na CABG (CABG 2,8% prema PCI 1,4%;  $P=0,03$ ) nakon dvije godine praćenja. U LM podskupini, učestalost MACCE je bila usporediva između ispitanika liječenih s CABG, odnosno PCI (CABG 19,3% prema PCI 22,9%;  $P=0,27$ ). No, kod ispitanika s 3VD razlika u MACCE je bila u korist liječenja pomoću CABG (CABG 14,4% prema PCI 23,8%;  $P=0,0001$ ).

Utjecaj složenosti lezije na dvogodišnje kliničke ishode je procijenjen pregledom ishoda pacijenata u odnosu na tercile SYNTAX ljestvice. Učestalost MACCE nije bio značajno različit između pacijenata s niskim SYNTAX ljestvice liječenih primjenom bilo PCI ili CABG (CABG 17,4% naspram PCI 19,4%,  $P=0,63$ ). Kod pacijenata sa srednjim vrijednostima SYNTAX ljestvice je postojao trend učestalijih MACCE kod liječenja primjenom PCI (CABG 16,4% naspram PCI 22,8%,  $P=0,06$ ). Kod najkompleksnijih pacijenata (SYNTAX ljestvica  $<33$ ), učestalost MACCE je bila značajno viša u onih liječenih primjenom PCI (CABG 15,4% prema PCI 28,2%;  $P=0,0001$ ).

were screened by a Heart Team (cardiac surgeon and interventional cardiologist). If determined to be amenable for equivalent revascularization with both treatments, they were randomized to PCI or CABG, stratified by LM disease and diabetes. If a patient was suitable for only one treatment option, they were entered into the PCI registry for CABG-ineligible patients or CABG registry for PCI-ineligible patients.

**Results:** A total of 1,800 patients were randomized at 85 sites and 198 patients were enrolled in the PCI registry and 1,077 in the CABG registry. The primary endpoint of SYNTAX, 12-month binary MACCE (major adverse cardiac and cerebrovascular events: all-cause death, stroke, MI, repeat revascularization), was significantly higher in the PCI arm (12.4% CABG vs 17.8%) due, in large part, to increased repeat revascularization (CABG 5.9% vs PCI 13.5%).

Two-year outcomes are shown in the **Table**. MACCE (analyzed in a time-to-event manner) was significantly increased in PCI patients (CABG 16.3% vs PCI 23.4%;  $P=0.0002$ ); however, the composite safety endpoint of death/stroke/MI was comparable between the two groups (CABG 9.6% vs PCI 10.8%;  $P=0.44$ ). Similar to outcomes after the first year of follow-up, the increase in MACCE at 2 years was mainly attributable to an increased rate of repeat revascularization in PCI-treated patients (CABG 8.6% vs PCI 17.4%;  $P<0.0001$ ); most repeat revascularization occurred within the first year. The rate of MI was significantly increased in PCI patients (CABG 3.3% vs PCI 5.9%;  $P=0.01$ ), whereas stroke remained significantly higher in CABG patients (CABG 2.8% vs PCI 1.4%;  $P=0.03$ ) after two years of follow-up. In the LM subgroup, MACCE rates were comparable between CABG and PCI-treated patients (CABG 19.3% vs PCI 22.9%;  $P=0.27$ ). In contrast, in those patients with 3VD the difference in MACCE favored CABG (CABG 14.4% vs PCI 23.8%;  $P=0.0001$ ).

The impact of lesion complexity on 2-year clinical outcomes was estimated by examining patient outcomes relative to SYNTAX Score tercile. The rates of MACCE were not significantly different between patients with low SYNTAX Scores treated with either PCI or CABG (CABG 17.4% vs PCI 19.4%,  $P=0.63$ ). In patients with intermediate SYNTAX Scores, there was a trend towards increased MACCE with PCI (CABG 16.4% vs PCI 22.8%,  $P=0.06$ ). In the most complex patients (SYNTAX Scores  $<33$ ), MACCE was significantly increased in patients treated with PCI (CABG 15.4% vs PCI 28.2%;  $P=0.0001$ ).

**Conclusions:** The 2-year SYNTAX results suggest that CABG remains the standard of care for patients with com-

**3-Year Adverse Event Rates (Time-to-event rates)**

	CABG	PCI		CABG	PCI
MACCE	16.3	23.4*	Stroke	2.8	1.4*
Death, Myocardial Infarction, cerebral infarction	9.6	10.8	MI	3.3	5.9*
Death, all-cause	9.9	10.3	Repeat Revascularization	8.6	17.4*

\* $P<0.05$

**Zaključci:** Dvogodišnji rezultati studije SYNTAX ukazuju da CABG ostaje standard skrbi za pacijente s kompleksnim 3VD i/ili LM (visoka vrijednost SYNTAX ljestvice) pošto je CABG nakon 2 godine pokazao nižu učestalost

plex 3VD and/or LM (high SYNTAX Scores) as CABG demonstrated lower MACCE rates compared to PCI at two years. However, PCI may be an acceptable alternative revascularization method to CABG when treating patients



MACCE u usporedbi s PCI. Međutim, PCI može biti prihvatljiva alternativa metoda revaskularizacije u odnosu na CABG kada se liječe pacijenti s manje složenom (niska ili srednja vrijednost SYNTAX ljestvice) 3VD i/ili LM. Pacijenti studije SYNTAX bit će praćeni tijekom pet godina.

**Discussant / Diskutant:** Manuel J Antunes, Portugal / Portugal

### Izvjeshće

Studija SYNTAX provedena istodobno u Europi i SAD-u sastojala se od randomizirane skupine od 1.800 ispitanika i skupine od 1.275 ispitanika uključenih u registre. Randomizacija je načinjena u svakom centru nakon što su se kirurzi i intervencijski kardiolozi složili da je pacijent primjeren za oba postupka revaskularizacije, što je velika razlika u odnosu na prethodne randomizirane studije.

Kad je objavljeno praćenje prve godine u ožujku 2009. godine, navedeno je da aortokoronarno premoštenje (CABG) i dalje predstavlja standardno liječenje za pacijente s trožilnom bolesti ili bolesti debela lijeve koronarne arterije obzirom da u usporedbi s liječenjem metodom PCI rezultira nižom učestalosti kombiniranih ishoda od velikih neželjenih kardijalnih ili cerebrovaskularnih događaja unutar jedne godine. Čini se da studija nije imala utjecaja na praksu u većini intervencijskih kardioloških laboratorija. To je slučaj polupune, odnosno poluprazne čaše. Svaka strana je tumačila rezultate na svoj način. CRT-online je naveo da ključna studija SYNTAX izvještava o usporedivim sigurnosnim ishodima za kompleksne pacijente liječene stentovima *Taxus Express 2* ili CABG. Suprotno tome, izvješće *Society of Thoracic Surgeons* navelo je da rezultati studije SYNTAX potvrđuju bolje ishode pri korištenju CABG kod kompleksnih oblika koronarne bolesti srca.

Dvogodišnje praćenje koje nam je upravo predočeno potvrđuje sve rezultate i trendove koje je pokazalo i jednogodišnje izvješće. Razlike koje su bile statistički različite ostaju takve i dalje, a razlike koje nisu bile značajne nastavljaju trend prema značajnosti, koje će vjerojatno doseći tijekom vremena. Ovo uključuje ukupnu smrtnost i infarkt miokarda, koji su viši kod PCI nego kod CABG, dok se učestalost moždanog udara, viša u prvoj godini nakon CABG, izgleda uravnotežila u drugoj godini. Potreba za revaskularizacijom i učestalost velikih neželjenih kardijalnih događaja jasno daju prednost kirurškom liječenju. Stoga je teško složiti se sa sada predstavljenim zaključcima, čija je namjena, po mojem mišljenju, umanjiti nedostatke PCI kod ovih oblika kompleksne koronarne bolesti. Ovo će vjerojatno biti u potpunosti jasno nakon sljedeće faze studije — petogodišnjeg praćenja.

Kao jedan od dobrih rezultata ove studije je razvoj alata — SYNTAX ljestvice čiji je kalkulator sada dostupan za preuzimanje putem Interneta, što predstavlja dobrodošao alat za procjenu složenosti koronarne bolesti srca, te omogućava smisaonu usporedbu rezultata različitih serija revaskularizacija.

with less complex (low or intermediate SYNTAX Score) 3VD and/or LM disease. The SYNTAX patients will be followed for 5 years.

### Report

The SYNTAX trial, run simultaneously in Europe and in the USA, has a randomized arm, with 1,800 patients, and a registry arm, with 1,275 patients.. Randomization was made in each centre after Surgeons and Interventional Cardiologists agreed that the patient was suitable for both revascularization procedures, a major difference to previous randomized studies.

When the first year follow-up was published in March 2009, it was stated that "CABG remains the standard care for patients with 3-vessel or left main coronary artery disease, since the use of CABG, as compared with PCI, resulted in lower rates of the combined end-point of major adverse cardiac or cerebrovascular events at one year". It appears to have had no impact on practice in most interventional cardiology laboratories. It is a half-full-half-empty glass like situation. Each party interpreted the results its own way. CRT-online stated "Landmark SYNTAX trial reports comparable safety outcomes for complex patients treated with *Taxus Express 2* stents or bypass surgery". By contrast, a press release by the *Society of Thoracic Surgeons* stated that "SYNTAX trial results confirm better outcomes using bypass surgery for complex coronary disease".

The 2-year follow-up now presented to us confirms all the results and trends shown by the 1-year report. The differences that were statistically different remain so and the differences which were not significant continue the trends towards significance which, it all appears to indicate, will reach with time. That includes all-cause death and myocardial infarction, which are higher in PCI than in CABG, while the incidence of CVA, higher in the first year after CABG, appears to have evened out in the second year. Besides, the need for re-vascularization and the incidence of MACE (major adverse cardiac events) clearly favour surgery. Hence, it is difficult to agree with the conclusions now presented, which, in my view, intend to soften the clear disadvantages of PCI in this complex coronary disease, which will, almost certainly, be quite clear in the 5-year follow-up, the next step of the trial.

One good thing, however, has resulted from this trial: the development of the SYNTAX score whose calculator is now available online for download, which is a welcome tool for evaluation of the complexity of coronary artery disease, to permit meaningful comparisons between the results of different series of revascularization.



## Fractional flow reserve prema angiografiji za usmjeravanje PCI

**Authors / Autori:** Nico H.J. Pijls, Pim A.L. Tonino, Bernard De Bruyne, Volker Klauss, Ganesh Manoharan, Thomas Engstrom, Peter N. Ver Lee, Philip A. MacCarthy, Keith G. Oldroyd, William F. Fearon

**Presenter / Predavač:** Nico HJ Pijls, Netherland / Nizozemska

### Sažetak

**Uvod:** Kod bolesnika s višezilnom koronarnom bolesti srca (CAD) koji se liječe perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) nejasno je da li rutinsko mjerenje *fractional flow reserve* (FFR) uz angiografiju poboljšava ishode.

**Metode:** U 20 američkih ili europskih zdravstvenih centara, 1.005 bolesnika za višezilnom CAD nasumice su odabrani za PCI sa stentovima koji izlučuju lijekove (DES) vođeni samo angiografijom ili mjerenjem FFR. Prije nasumičnog odabira prepoznate su lezije koje zahtijevaju PCI temeljem angiografskog izgleda. Bolesnici koji su randomizirani na PCI vođenu angiografijom podvrgnuti su ugradnji stentova kod svih indiciranih lezija, dok je skupina odabrana za PCI vođen FFR podvrgnuta ugradnji stenta za indicirane lezije samo ako je  $FFR = 0.80$ . Primarna ishodi su bili smrtnost, nefatalni infarkt miokarda ili ponovljena revaskularizacija nakon jednogodišnjeg praćenja.

**Rezultati:** Osnovne karakteristike su bile slične. Učestalost događaja tijekom jednogodišnjeg praćenja iznosila je 18,3% za skupinu usmjeravanu angiografijom i 13,2% za usmjeravanu FFR ( $P=0.02$ ).

**Zaključak:** Biti će prikazani ostali podaci praćenja, podaci podskupina i podaci o troškovnoj učinkovitosti.

## Preživljavanje bolesnika sa srčanim zatajivanjem uz očuvanu ili sniženu ejeckijsku frakciju lijeve klijetke: meta-analiza podataka pojedinačnih bolesnika: MAGGIC

**Authors /Autori:** Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) Investigators

**Presenter / Predavač:** Robert Doughty, New Zealand / Novi Zeland

### Sažetak

**Uvod:** Srčano zatajivanje s očuvanom ejeckijskom frakcijom lijeve klijetke (HF-PEF) predstavlja važnu podskupinu bolesnika sa srčanim zatajivanjem. Rezultati prethodnih studija za bolesnike s HF-PEF u usporedbi s bolesnicima sa srčanim zatajivanjem sa sniženom ejeckijskom frakcijom (HF-lowEF) su oprečni. Hipoteza: bolesnici s HF-PEF imaju nižu smrtnost nego oni sa HF-lowEF.

**Metode:** Da bi istražili preživljavanje kod bolesnika sa HF-PEF izvršili smo meta-analizu pojedinačnih bolesnika, kombinirajući podatke pojedinih bolesnika iz studija u koje su uključeni pacijenti bez uključnog kriterija ejeckijske frakcije lijeve klijetke (LVEF) te imaju podatke o ukupnoj smrtnosti. Podaci, uključujući i demografske karakteristike, anamnezu, klinički status, LVEF i ukupnu smrtnost poslani su središnjem koordinacijskom centru (Auckland, Novi Zeland) i uključeni su u jednu podatkovnu bazu. Bo-

## Fractional flow reserve versus angiography for guiding PCI

### Abstract

**Introduction:** In patients with multivessel coronary artery disease (CAD) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) it is unclear whether routine measurement of fractional flow reserve (FFR) in addition to angiography improves outcome.

**Methods:** At 20 U.S. and European medical centers, 1,005 patients with multivessel CAD were randomized to PCI with drug-eluting stents (DES) guided by angiography alone or guided by FFR measurements. Prior to randomization, lesions requiring PCI were indentified based on their angiographic appearance. Patients randomized to angiography-guided PCI underwent stenting of all indicated lesions, while those randomized to FFR-guided PCI underwent stenting of indicated lesions only if  $FFR = 0.80$ . The primary endpoint was the rate of death, nonfatal myocardial infarction or repeat revascularisation at one year.

**Results:** Baseline characteristics were similar. The 1-year event rate was 18.3% in the angiography-guided group and 13.2% in the FFR-guided group ( $P=0.02$ ).

**Conclusion:** Further follow-up data, subgroup data, and cost-efficiency data will be shown.

## Survival in patients with heart failure and preserved versus impaired left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis: MAGGIC

### Abstract

**Introduction:** Heart failure with preserved LV ejection fraction (HF-PEF) represents an important subgroup of patients with heart failure. There has been conflicting evidence from previous studies of the outcome for patients with HF-PEF compared with patients with HF with low ejection fraction (HF-lowEF). Hypothesis That patients with HF-PEF have lower mortality than patients with HF-lowEF.

**Methods:** To investigate survival for patients with HF-PEF we have undertaken an individual patient meta-analysis, combining individual patient data from studies that recruited patients without an LVEF inclusion criterion and reported all-cause mortality. Data, including demographics, medical history, clinical status, LVEF, and all-cause mortality, have been submitted to a central coordinating centre (Auckland, New Zealand) and combined into one dataset.



lesnici su podijeljeni u 2 skupine prema vrijednosti LVEF: 1) LVEF >50% ili HF-PEF; 2) LVEF <50% ili HF-lowEF. Kaplan Meier analiza preživljavanja i Cox proporcionalni rizici prilagođeni su prema dobi, spolu i studiji. Provedena je posebna analiza kohorte CHARM primjenom sličnih metoda.

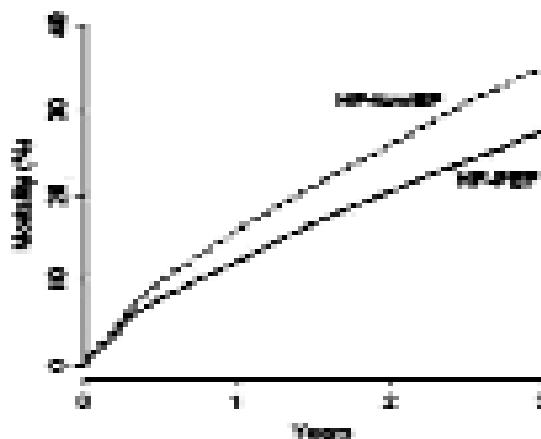
**Rezultati:** Dobiveni su podaci pojedinačnih bolesnika iz 29 studija, ukupno 46.596 bolesnika. 25.796 (59%) bolesnika je imalo HF-lowEF, 8.571 (20%) HF-PEF, a za 9.006 (21%) bolesnika LVEF podatci su nedostajali. Prosječna dob svih ispitanika iznosila je  $68 \pm 12$  godina, 36% su bile žene, 52% su imale anamnezu ishemijske bolesti srca i 40% je imalo hipertenziju, srednja LVEF iznosila je  $37.6 \pm 15\%$ . Bolesnici sa HF-PEF su bili stariji ( $72 \pm 12$  prema  $66 \pm 12$ ), više je bilo žena (51% prema 28%), češće su bili hipertoničari (47% prema 38%), a manje ih je bilo ishemijske etiologije (41% prema 57%) u usporedbi s ispitanicima sa HF-lowEF. Tijekom trogodišnjeg praćenja, 2.154 (25%) bolesnika s HF-PEF je umrlo u usporedbi sa 6.988 (27%) ispitanika iz HF-lowEF. Koristeći Cox model proporcionalnih rizika (prilagođen prema dobi i spolu i klasificiran prema studiji) HF-PEF skupina je imala bolje preživljavanje od skupine HF-lowEF (HR 0.68; 95% CI 0.65-0.72; vidi sliku). Posebna analiza kohorte CHARM-a koristeći < ili >50% LVEF pokazuje slične rezultate kao i HF-PEF skupina uz bolje rezultate preživljavanja nego skupina HF-lowEF (HR 0.53; 95% CI 0.46-0.60).

**Zaključci:** Ova studija temeljena na meta-analizi velikog broja pojedinačnih podataka je pokazala da su bolesnici sa HF-PEF imali bolje preživljavanje od onih sa HF-lowEF (slično onome što smo opazili u okviru kohorte CHARM). Daljnje pojašnjenje predskazatelje ishoda ispitanika sa HF-PEF može omogućiti buduće intervencije na ciljnim podskupinama pacijenata sa HF-PEF.

Patients were stratified into 2 groups according to LVEF cutoff: 1) LVEF >50% or HF-PEF; and 2) LVEF <50% or HF-lowEF. Kaplan Meier survival analysis and Cox proportional hazards adjusting for age, gender and study. A separate analysis from the CHARM Cohort was undertaken using similar methods.

**Results:** Individual patient data has been submitted from 29 studies, involving 46,596 patients. 25,796 (59%) patients had HF-lowEF, 8571 (20%) HF-PEF and in 9006 (21%) patients LVEF data was missing. For the whole group, mean age  $68 \pm 12$  years, 36% were women, 52% had history of ischemic heart disease and 40% history of hypertension, mean LVEF  $37.6 \pm 15\%$ . The patients with HF-PEF were older ( $72 \pm 12$  vs  $66 \pm 12$ ), more were women (51% vs 28%), more had a history of hypertension (47% vs 38%) and fewer had ischemic etiology (41% vs 57%) compared with patients with HF-lowEF. During 3 years follow up, 2154 (25%) patients with HF-PEF died compared with 6988 (27%) patients with HF-lowEF. Using Cox proportional hazards model (adjusting for age and gender and stratifying by study) the HF-PEF group had better survival than the HF-lowEF group (HR 0.68, 95% CI 0.65, 0.72; see figure). A separate analysis of the CHARM cohort using LVEF < or >50% demonstrates similar results with the HF-PEF group having better survival than the HF-lowEF group (HR 0.53, 95% CI 0.46, 0.60).

**Conclusions:** This analysis from a large individual patient data meta-analysis has demonstrated that patients with HF-PEF had better survival than patients with HF-lowEF (similar to that observed within the CHARM cohort). Further clarification of predictors of outcome among patients with HF-PEF may allow future interventions to target high risk subgroups of patients with HF-PEF.



**Discussant / Diskutant:** David Martin Kaye, Australia / Australija

## Izvjешće

Široka dostupnost sofisticiranih dijagnostičkih alata uključujući 2D, Doppler i strain ehokardiografiju, magnetsku rezonancu srca uz biomarkere poput moždanog natrij-uretskog peptida (BNP) značajno su doprinijeli velikoj promjeni u načinu dijagnoze srčanog zatajivanja (HF). Očito je HF klinička dijagnoza koja se temelji na prepoznavanju klasičnih simptoma i znakova uključujući zaduhu, edeme i umor. Nakon kliničke procjene, temeljni princip za primjenu različitih dijagnostičkih tehnika kod bolesnika s HF uključuje potvrdu dijagnoze, razvoj terapijskih strategija i osiguravanje prognostičkih informacija.

## Report

The widespread availability of sophisticated diagnostic tools including 2D, Doppler and strain echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging together with biomarkers such as brain natriuretic peptide (BNP) has significantly contributed to a major change in the way in which the diagnosis of heart failure (HF) is made. Ostensibly, HF is a clinical diagnosis based upon the recognition of the classic symptoms and signs including dyspnea, edema and fatigue. Following clinical assessment, the rationale for the application of the various investigative techniques in HF patients includes the confirmation of the diag-



Uz primjenu tehnika kao što je ehokardiografija kod velikog broja bolesnika sa simptomima HF ili u cross-sectional populacijskim studijama postalo je jasno da približno polovica bolesnika s HF ima normalnu ili približno normalnu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (HFNEF). Ovi bolesnici pokazuju demografske razlike u odnosu na bolesnike sa smanjenim bolesnicima koji imaju sniženu EF i HF (HFREF) uključujući stariju životnu dob, anamnestičke podatke o arterijskoj hipertenziji, pretilost, oštećenje funkcije bubrega i ženski spol.

Iako je razlika između HFNEF i HFREF sada vrlo prihvaćena, ova klasifikacija nameće brojna pitanja. Osobito za razliku od HFREF, prirodni tijek i patofiziologija HF ostaje predmet stalnih rasprava, dok su sadašnje terapijske mogućnosti za HFNEF daleko od zadovoljavajućih.

Istraživači MAGGIC studije htjeli su istražiti je li se prognoza pacijenata sa HFNEF razlikuje od onih sa HFREF, pitanje o kojem se nedavno dosta raspravlja u literaturi. Analizirajući veliki broj prospektivnih i komparativnih studija, istraživači u ovoj studiji pokazuju da je prognoza lošija za HFREF bolesnike u odnosu na HFNEF i u ovoj podatkovnoj bazi LVEF predstavlja ključan prognostički indeks, osobito ako je ispod 30-40%. Kao što je već utvrđeno u drugim HFNEF studijama, bolesnici su obično stariji i imaju arterijsku hipertenziju.

Kao takva, MAGGIC studija nas podsjeća da se bolesnici sa HFNEF značajno razlikuju od skupine sa HFREF po mnogo čemu, te stoga samo jasnim razumijevanjem patofiziologije bit će moguće primijeniti i razviti ciljanu terapiju.

nosis, the development of therapeutic strategies and to provide prognostic information.

Coincident with the application of techniques such as echocardiography to large numbers of patients with HF symptoms or in cross-sectional population studies, it has become evident that approximately half of the HF patients have a normal or near normal left ventricular ejection fraction (HFNEF). In conjunction, these patients exhibit many demographic differences to patients with reduced EF HF (HFREF) including advanced age, history of hypertension, obesity, renal impairment and female gender.

Although the distinction between HFNEF and HFREF is now widely accepted, this classification has been the genesis of many more questions. In particular, in contrast to HFREF, the natural history and pathophysiology of HF remains the subject of ongoing debate and in conjunction current therapies for HFNEF are far from satisfactory.

The MAGGIC study investigators sought to investigate whether prognosis of HFNEF differs to that for HFREF patients, a point that has recently been debated in the literature. By analyzing a large number of prospective and comparative studies the investigators show in this study that the prognosis is worse for HFREF patients compared to HFNEF and in this large dataset that LVEF is a key prognostic index, particularly under 30-40%. As observed in other HFNEF studies, affected patients were more likely to be older and to have a history of hypertension.

As such, the MAGGIC study serves to remind us that HFNEF patients differ significantly from HFREF patients in many ways, and as a corollary only by clearly understanding its pathophysiology will it be possible to apply or develop specifically targeted therapy.