
SPICE

SURVIVAL and **P**ROGNOSIS: **I**NVESTIGATION of **C**RATAEGUS **E**XTRACT **WS**[®] 1442 in CHF

*Die erste Mortalitäts- und Morbiditätsstudie mit
einem pflanzlichen Arzneimittel*

C.J.F. Holubarsch, W.S. Colucci, Th. Meinertz, W. Gaus, M. Tendera



Komitees der **S P I C E** - Studie

Steering-Komitee

Prof. W. S. Colucci, Boston (USA)

Prof. W. Gaus, Ulm (Deutschland)

Prof. Ch. Holubarsch, Prüfungsleiter, Freiburg (Deutschland)

Prof. Th. Meinertz, Hamburg (Deutschland)

Prof. M. Tendera, Katowice (Polen)

Data und Safety Monitoring Komitee

Prof. R. Čerbák, Brünn (Tschechische Republik)

Prof. W. Köpcke, Münster (Deutschland)

Prof. B. Maisch, Marburg (Deutschland)

Endpunkt-Komitee

Prof. J. Eha, Tallinn (Estland)

Prof. F. X. Kleber, Berlin (Deutschland)

Prof. V. Regitz-Zagrosek, Berlin (Deutschland)

Sponsor: Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel, Karlsruhe, Deutschland



Hintergrund

- Weißdorn-Extrakte werden in der europäischen traditionellen Medizin seit Jahrhunderten zur Behandlung kardialer Erkrankungen eingesetzt.
- Mehrere – unterschiedliche – Arzneimittel, die Weißdorn-Extrakte enthalten, sind frei erhältlich (OTC-Produkte) und werden auch als Selbstmedikation zur Behandlung leichter, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen I und II) genutzt.
- Die Indikation stützt sich auf Studien mit vorher unbehandelten Patienten und Symptomen in einem sehr frühen Stadium.



Studienziele

Die SPICE-Studie wurde durchgeführt, um die folgenden beiden Fragen zu beantworten:

1. Ist die Einnahme des Weißdorn-Extrakts WS[®] 1442 für die Patienten sicher?
2. Welche Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität haben Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II oder III zu erwarten, die WS[®] 1442 **zusätzlich zu einer bereits bestehenden, optimalen Arzneimittelbehandlung** einnehmen?





Crataegus oxyacantha L.

**Untersuchte Substanz:
WS[®] 1442**

**= Trockenextrakt aus
Weißdornblättern mit
Blüten (4 – 6,6 : 1),
Auszugsmittel: Ethanol
45% (m/m). Der Extrakt ist
auf 17,3 – 20,1%
oligomere Procyanidine
eingestellt.**



Crataegus: Potenzielle Wirkmechanismen

- Positiv-inotrope Wirkung
- Vasodilatative Eigenschaften
- Anti-ischämischer Effekt
- Anti-arrhythmischer Effekt
- Anti-oxidative Eigenschaften



Design und Methodik

- Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenter-Studie
- 156 Zentren in 13 europäischen Ländern
- Haupt-Einschlusskriterien: Chronische Herzinsuffizienz entsprechend NYHA Klasse II-III, reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF \leq 35%)
- Studienmedikation: 2 x 450 mg/Tag WS® 1442 oder Placebo, zusätzlich zur Standardbehandlung der Herzinsuffizienz
- Beobachtungs- und Behandlungszeitraum: 24 Monate



Design und Methodik

- Studienstart: 19.10.1998
- Studienende: 05.09.2005
- Anzahl gescreenter Patienten: 3601
- Anzahl randomisierter Patienten: 2681



Primärer kombinierter Endpunkt

Kardiales Ereignis aus

- kardialer Mortalität (plötzlicher Herztod, Tod durch fortschreitende Herzinsuffizienz, tödlicher Myokardinfarkt)
- nicht tödlichem Myokardinfarkt
- Hospitalisierung auf Grund fortschreitender Herzinsuffizienz

Sekundärer Endpunkt

- kardiale Mortalität
- plötzlicher Herztod



Demographische Daten

Merkmal	WS® 1442 (n = 1338)	Placebo (n = 1343)	p-Wert
Alter	59,8 ± 10,6	60,4 ± 10,7	0,15
Geschlecht			
weiblich	222 (16,6%)	213 (15,9%)	0,61
männlich	1116 (83,4%)	1130 (84,1%)	
LVEF bei der Voruntersuchung	23,8 ± 6,8	23,8 ± 6,6	0,78
NYHA-Klasse II	769 (57,5%)	731 (54,4%)	0,18
III	566 (42,3%)	606 (45,1%)	
Ischämie ja	935 (69,9%)	937 (69,8%)	0,95
nein	403 (30,1%)	406 (30,2%)	



Kardiale Begleitmedikation

Klasse	WS® 1442 (n = 1338)	Placebo (n = 1343)
Diuretika	1147 (85,7%)	1146 (85,3%)
Spironolacton	525 (39,2%)	510 (38,0%)
ACE-Hemmer	1103 (82,4%)	1113 (82,9%)
β-Blocker	872 (65,2%)	840 (62,6%)
Glykoside	768 (57,4%)	751 (55,9%)
Nitrate	741 (55,4%)	776 (57,8%)
Antiarrhythmika	308 (23,0%)	285 (21,2%)
AT-II-Antagonisten	101 (7,6%)	71 (5,3%)
Ca-Antagonisten	62 (4,6%)	57 (4,2%)

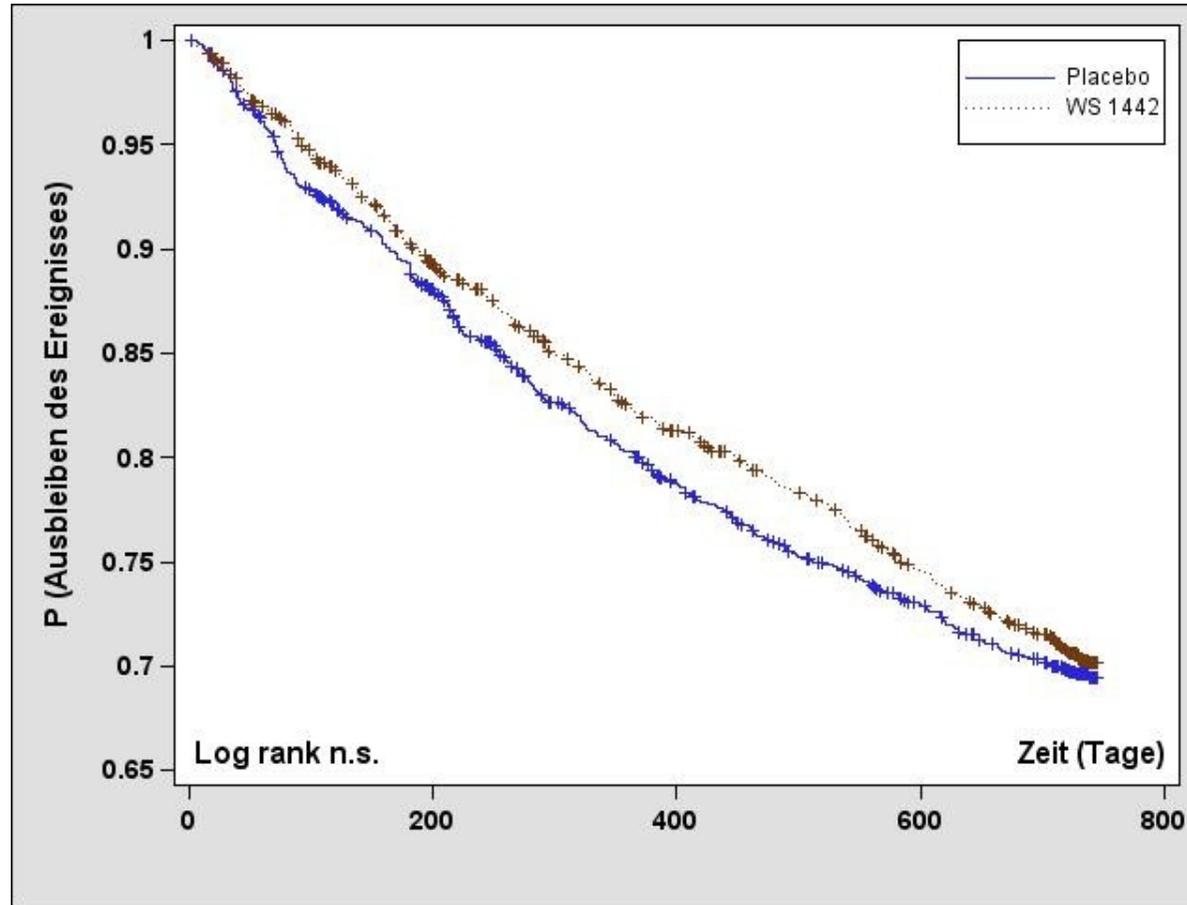


Kardiale Begleitmedikation

Anzahl unterschiedlicher Medikamente	WS[®] 1442 (n = 1338)	Placebo (n = 1343)
keine	2 (0,2%)	4 (0,3%)
1	27 (2,0%)	21 (1,6%)
2	123 (9,2%)	123 (9,2%)
3	331 (24,7%)	359 (26,7%)
4 und mehr	855 (63,9%)	836 (62,3%)



Primärer kombinierter Endpunkt

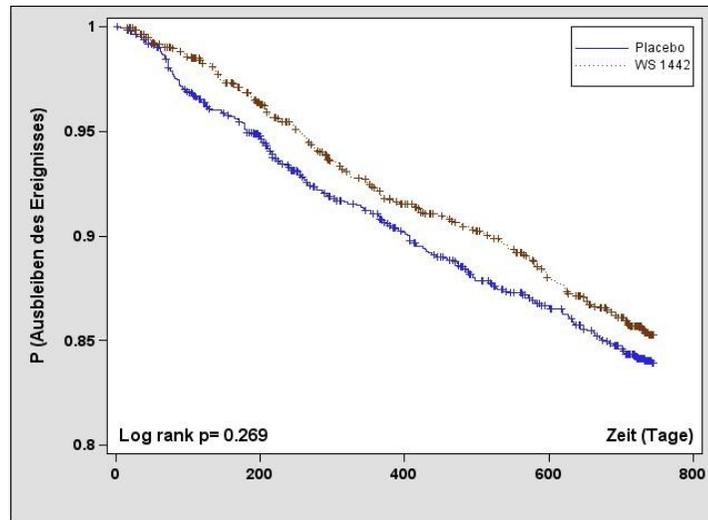


Placebo:	388/1343 (28,9%)
WS [®] 1442:	373/1338 (27,9%)
Relative Reduktion:	3,5% [-8,8%; 14,4%]
Hazard ratio:	0,95 [0,82; 1,10]

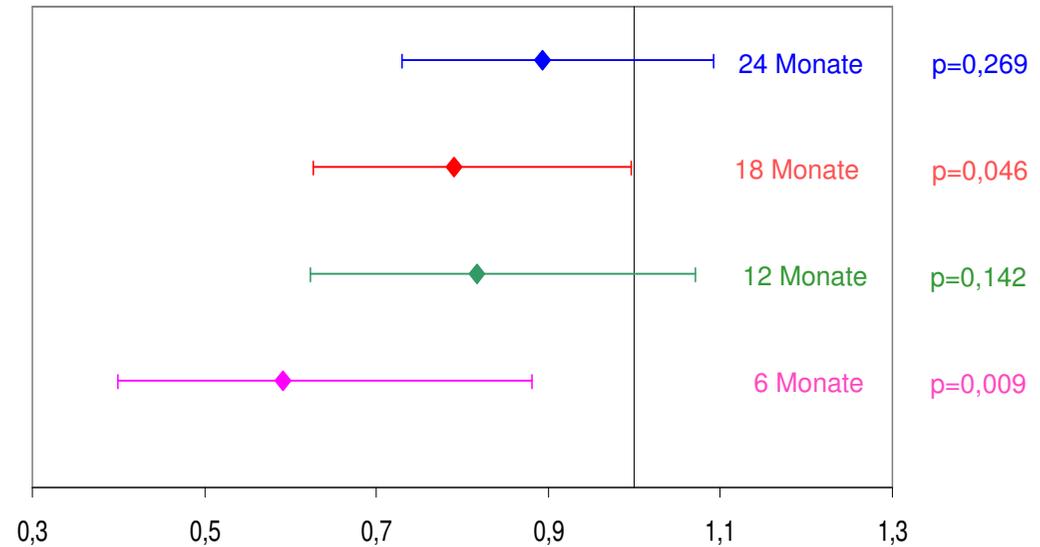


Kardiale Mortalität – Gesamtpopulation

Überlebenskurven

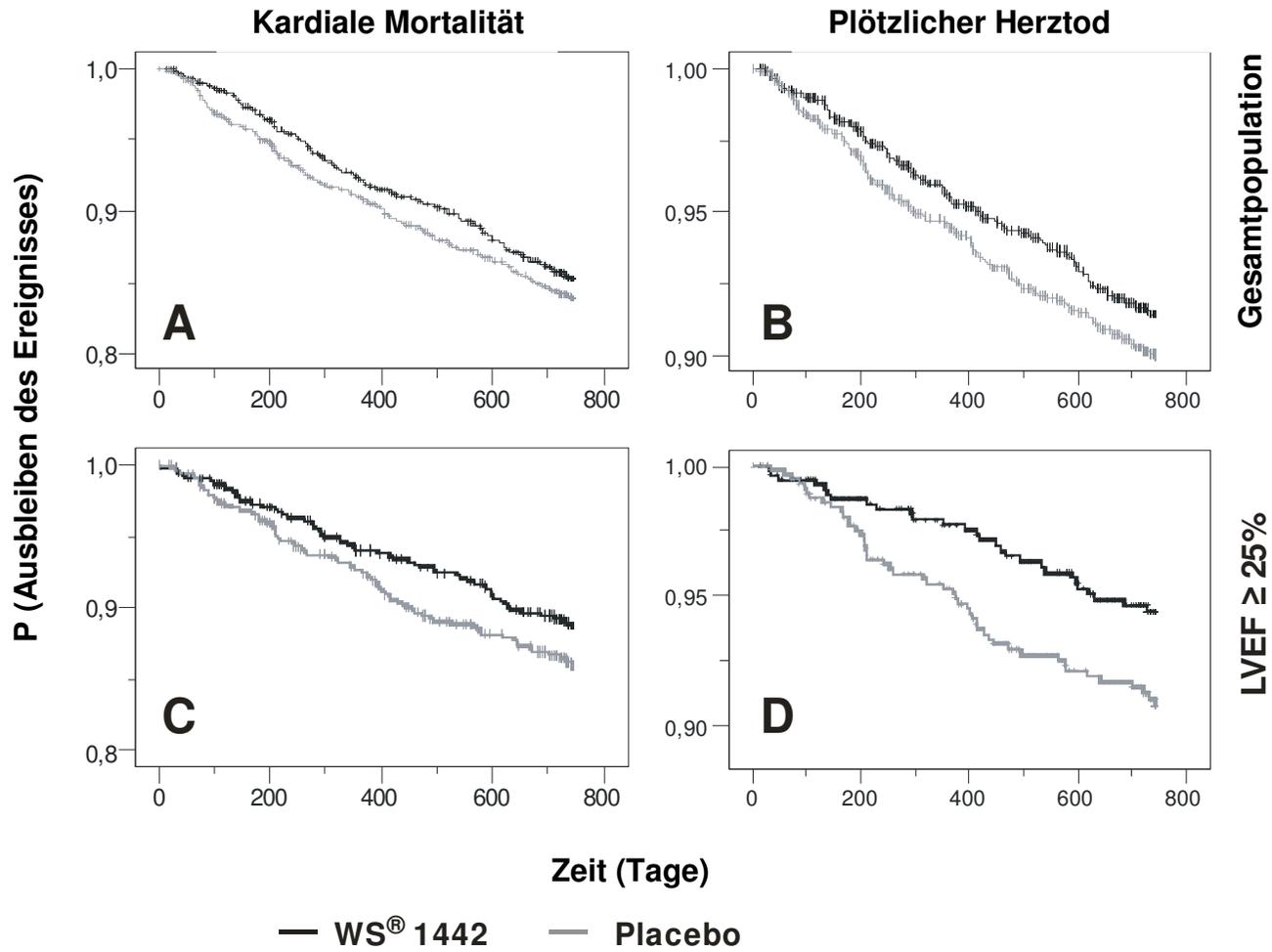


Hazard Ratios (95% KI)

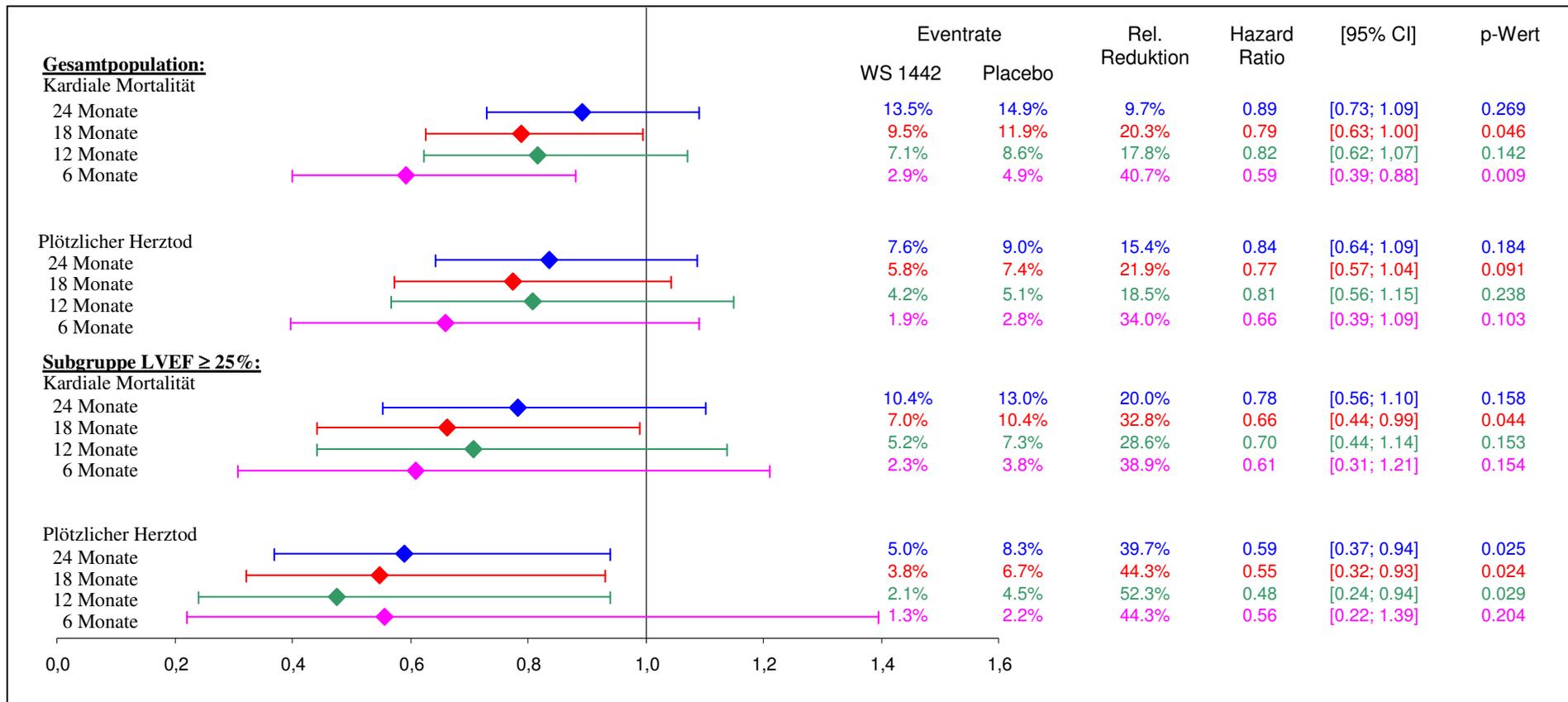


Placebo:	200/1343 (14,9%)	160/1343 (11,9%)	116/1343 (8,6%)	66/1343 (4,9%)
WS® 1442:	180/1338 (13,5%)	127/1338 (9,5%)	95/1338 (7,1%)	39/1338 (2,9%)
Relative Reduktion:	9,7% [-8,9%; 25,0%]	20,3% [0,7%; 36,1%]	17,8% [-6,7%; 36,6%]	40,7% [12,5%; 59,8%]





Kardiale Mortalität und Plötzlicher Herztod – Gesamtpopulation und Subgruppe LVEF ≥ 25%



Sicherheit

	WS[®] 1442 (n = 1338)	Placebo (n = 1343)
Unerwünschte Ereignisse:		
Anzahl UEs	2 196	2 279
Patienten mit UEs	897 (67,0%)	917 (68,3%)
UEs pro Beobachtungstag	0,003	0,003
Schwerwiegende UEs:		
Anzahl UEs	873	923
Patienten mit UEs	524 (39,2%)	552 (41,1%)
UEs pro Beobachtungstag	0,001	0,001



Zusammenfassung

- Die Kombinationstherapie mit WS[®] 1442 bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist sicher.
- Für den Hauptzielparameter zeigen die Daten eine nicht signifikante Überlegenheit von WS[®] 1442.
- In der Gesamtpopulation wird die kardiale Mortalität nach 6 und nach 18 Monaten signifikant reduziert.
- Der plötzliche Herztod wird in der Subgruppe mit LVEF \geq 25% signifikant reduziert.



Schlussfolgerungen

WS[®] 1442 ist sicher. Der positive Trend im Hauptzielparameter war nicht signifikant. Der Eintritt tödlicher kardialer Ereignisse kann möglicherweise hinausgezögert werden, insbesondere bei Patienten mit LVEF \geq 25%.

