

17. Journal Club Regen

Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrEF.

[J Am Coll Cardiol](#). 2019 Feb 26;73(7):795-806. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.042.

Hintergrund: Myokardiale Fibrose ist ein wichtiger Mechanismus bei der Entstehung von Herzinsuffizienz. Aufgrund der Wirkweise von Sacubitril/Valsartan wurde angenommen, dass die Biomarker, die eine Veränderung in der Homöostase des extrazellulären Matrix (ECM) zeigen (inkl. Kollagenproduktion, -verarbeitung und -abbau), sind durch Sacubitril/Valsartan anders als durch Enalapril geändert.

Ziele: Untersuchung der Wirkung von Sacubitril/Valsartan an den Biomarkern von der ECM Homöostase. Feststellung einen Zusammenhang zwischen diesen Markern und dem primären kombinierten Endpunkt (CV Tod und HI Hospitalisierung).

Methode: In dieser Studie nahm ein Teil der untersuchten Patienten von der PARADIGM-HF Studie teil. Biomarker am Anfang (n = 2,067) bzw. am Anfang und 8 Mon. nach Randomisierung (n = 1,776) wurden gemessen. Diese beinhalteten Aldosteron, soluble ST2 (sST2), tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1, matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, Galectin-3 (Gal-3), N-terminal propeptide of collagen I (PINP), und N-terminal propeptide of collagen III (PIIINP). Die Wirkung von Sacubitril/Valsartan wurde mit der vom Enalapril verglichen. Ausgangswerte und deren Veränderung nach 8 Mon. wurden zu dem primären Endpunkt zugeordnet.

Ergebnisse: Am Anfang, die profibrotischen Biomarker Aldosteron, sST2, TIMP-1, Gal-3, PINP, und PIIINP waren höher, und Biomarker assoziiert mit Kollagendegradation, MMP-2 und -9, waren niedriger als die bis jetzt bekannten Referenzwerte. 8 Mon. nach Randomisierung, verringerten sich Aldosterone, sST2, TIMP-1, MMP-9, PINP, und PIIINP mehr in der Sacubitril/Valsartan- als in der Enalaprilgruppe. Anfänglich höhere Werte von sST-2, TIMP-1, und PIIINP waren mit schlechteren primären Endpunktraten assoziiert. Das Ausmaß der Veränderung von sST-2 und TIMP-1 in den 8 Monaten beeinflusste den Endpunkt.

Konklusion: Die mit profibrotischen Signalwegen verbundenen Biomarker sind bei HFrEF (HI mit red. EF) verändert. Sacubitril/Valsartan reduziert mehrere von denen. Diese Marker haben einen wichtigen prognostischen Wert. Diese Findungen deuten darauf, dass Sacubitril/Valsartan profibrotische Prozesse vermindern könnte, das zu verbessertem Outcome führen kann.

Fazit:

Die Studie selber ist offensichtlich nicht ganz korrekt durchgeführt (pharmagetriggert auch Patienten mit geringer Herzinsuffizienz). Es bleiben sehr viele Fragen. Roman erarbeitet hier eine Stellungnahme für das nächste Mal.

Bei NYHA 4 kann man nicht viel verkehrt machen. Nebenwirkung Hypotonie ist wirklich bedrohlich und sollte engmaschig überprüft wird. Langsam aufdosieren.

Für uns ist es sicher nicht das Mittel der ersten Wahl. Wir sollten extrem zurückhaltend sein und sie kritisch einsetzen.

Fazit Regen:

Grundsätzlich ein interessantes Medikament. Bei schwerkranken Herzpatienten ein Second-Line-Medikament. Die massive Hypotonie und drohende Synkopen müssen ernsthaft bedacht werden.

Eine Ersteinstellung in der Praxis ist zur Zeit sicher noch nicht empfehlenswert.

Nierenwerte im Auge behalten – die Retentionswerte können ansteigen.

Control of blood pressure and risk of mortality in a cohort of older adults: the Berlin Initiative Study

Douros et al.: *European Heart Journal*, ehz071, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz071>

Published: 25 February 2019

Aims

To assess whether blood pressure (BP) values below 140/90 mmHg during antihypertensive treatment are associated with a decreased risk of all-cause mortality in community-dwelling older adults.

Methods and results

Within the Berlin Initiative Study, we assembled a cohort of patients ≥ 70 years treated with antihypertensive drugs at baseline (November 2009–June 2011). End of prospective follow-up was December 2016. Cox proportional hazards models yielded adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of all-cause mortality associated with normalized BP [systolic BP (SBP) < 140 mmHg and diastolic BP (DBP) < 90 mmHg] compared with non-normalized BP (SBP ≥ 140 mmHg or DBP ≥ 90 mmHg) overall and after stratification by age or previous cardiovascular events. Among 1628 patients (mean age 81 years) on antihypertensive drugs, 636 exhibited normalized BP. During 8853 person-years of follow-up, 469 patients died. Compared with non-normalized BP, normalized BP was associated with an increased risk of all-cause mortality (incidence rates: 60.3 vs. 48.5 per 1000/year; HR 1.26; 95% CI 1.04–1.54). Increased risks were observed in patients ≥ 80 years (102.2 vs. 77.5 per 1000/year; HR 1.40; 95% CI 1.12–1.74) and with previous cardiovascular events (98.3 vs. 63.6 per 1000/year; HR 1.61; 95% CI 1.14–2.27) but not in patients aged 70–79 years (22.6 vs. 22.7 per 1000/year; HR 0.83; 95% CI 0.54–1.27) or without previous cardiovascular events (45.2 vs. 44.4 per 1000/year; HR 1.16, 95% CI 0.90–1.48).

Conclusion

Blood pressure values below 140/90 mmHg during antihypertensive treatment may be associated with an increased risk of mortality in octogenarians or elderly patients with previous cardiovascular events.

Fazit:

Je älter die Patienten, um so vorsichtiger sollten wir den Blutdruck senken und vor allem nicht zu tief! Und wir sollten gerade auf den diastolischen Wert schauen - in der Regel konzentrieren wir uns auf den systolischen Wert.

Wir selber senken den Blutdruck nicht grundsätzlich so streng. Wir gehen nach den Möglichkeiten der älteren Patienten. Sie sollen auf keinen Fall die Patienten in die Nebenwirkungen „treiben“. Die Lebensqualität zählt.

Normalerweise sollten wir doch die Herzpatienten streng einstellen - jetzt durch diese Ergebnisse sollte man gerade diese Patienten nicht so streng einstellen.

Laut Dr. Popp macht es Sinn, die Patienten zwei Stunde nach Tabletteneinnahme im Stehen (dann gibt es Schwindel und Stürze) den RR zu messen.

Fazit Regen:

Wir sollten die Patienten unbedingt nach ihrem Befinden fragen. Was eine strenge Blutdruckeinstellung bei ihnen bewirkt. Also die Möglichkeiten und Schäden bedenken. Es ist beruhigend, höhere Blutdruckwerte bei Älteren akzeptieren zu können.

Grenzwerte sind hilfreich

Seit Implementierung des EUCAST-Netzwerks ist die klinische Interpretation der Empfindlichkeitstestung von Mikroorganismen zuverlässiger. Dies lässt eine bessere Vorhersage der Wirksamkeit von Antibiotika erwarten.

Link zum Artikel:

<https://www.aerzteblatt.de/pdf/114/26/a1314.pdf?ts=27%2E06%2E2017+09%3A21%3A38>

Zusammenfassung:

- Der Artikel ist zwar von 2017, er zeigt jedoch, wie wichtig es ist, im Hinterkopf zu behalten, welchen Erreger man behandeln möchte.
- Am Beispiel von Cefuroxim (Cephalosporin der 2. Generation) wird gezeigt, dass die meistverwendete Standarddosis (2x500mg/d p.o.) wirksam gegen Erreger mit einer mittleren Hemm-Konzentration (MHK) < 0,5 mg/l ist. (Definition: Minimale Hemm-Konzentration (MHK) = niedrigste Konzentration eines Wirkstoffes, bei der das Wachstum eines definierten Keims gerade noch gehemmt wird) Hierunter fallen z.B. Pneumokokken (MHK < 0,1 mg/l). Viele Erreger haben jedoch eine höhere MHK (Staph. aureus: MHK 1-2 mg/l; E. coli/ Klebsiella: MHK 2-4 mg/l), hier kann Cefuroxim aufgrund seiner geringen Bioverfügbarkeit nicht wirksam werden.
- Das „Nationale Antibiotika Sensibilitätstest-komitee“ (NAK) gibt gemeinsam mit der EUCAST (European committee on antimicrobial susceptibility testing) Grenzwerte für Antibiotika bekannt, für die eine erfolgreiche Therapie gewährleistet werden kann. Hierbei sei jedoch zu beachten, dass Einflussfaktoren wie Nierenfunktionseinschränkungen etc. nicht berücksichtigt wurden.
- In den meisten Fällen, sind die Grenzwerte in den derzeitigen Leitlinien berücksichtigt, uns ist jedoch aufgefallen, dass die EUCAST insbesondere für Trimethoprim höhere Grenzwerte als die DEGAM Leitlinie empfiehlt. (DEGAM Leitlinie 2x 0,1-0,2 g für 3d; laut EUCAST mindestens 2x 0,16g). Im folgenden der Link zur aktuellen Grenzwerttabelle: <http://www.nak-deutschland.org/aktuelle-version.html>
- Aus aktuellem Anlass sei des weiteren darauf hinzuweisen, dass für die Fluorchinolone ein neuer Roter-Hand-Brief erschienen ist, der einen begrenzten Einsatz aufgrund der starken Nebenwirkungen empfiehlt: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.pdf;jsessionid=954342990E5411E51948F44DCA99FFEE.1_cid354?_blob=publicationFile&v=3

Fazit:

Cefuroxim ist oral in der Standarddosis nicht wirksam, weil die Mittlere Hemmkonzentration nicht ausreichend ist.

Laut Antibiotikexperten (BÄK) können wir orales Cefuroxim sofort wegen Wirkungslosigkeit absetzen. Wir sollten den Patienten gegenüber aber vorsichtig argumentieren und nicht verunsichern. Langsam absetzen (nach CRP oder „noch einen Tag lassen, dann ab“).

Fazit Regen:

Beim Bedenken der oralen Dosis müssen wir auch die Konstitution der Patienten bedenken (Darmerkrankung, Resorptionsstörung).

Nur bei Harnwegsinfekten scheint die orale Gabe günstig (Anreicherung im Urin). Ansonsten steht Cefuroxim interessanter Weise in keiner Leitlinie.

Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK: Was ist neu?

<https://www.leitlinien.de/nvl/khk>

Wichtige Änderungen im Vergleich zur 4. Auflage

Individuelle Therapieziele und Selbstmanagement

Patienten haben eine aktive Rolle bei der Gestaltung ihrer Therapie. Sie sollen ermutigt werden, individuelle Therapieziele zu formulieren. Durch Beratung und verständliche Information sollen sie im Selbstmanagement und bei Entscheidungen unterstützt werden. Dafür bietet die NVL spezielle Entscheidungshilfen an, die Ärzte ihren Patienten unterstützend aushändigen können.

<https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/ph/khk-5-aufl-pi-entscheidungen-gemeinsam-besprechen.pdf>

Gewichtsstabilisierung

Es ist nicht belegt, dass Patienten mit einem BMI kleiner gleich 30 durch eine Gewichtsreduktion ihre Prognose verbessern. Die NVL empfiehlt daher lediglich, eine Gewichtszunahme zu vermeiden. Davon unberührt ist die Empfehlung zu regelmäßigem Training. Denn inaktive Patienten haben unabhängig von ihrem BMI ein höheres kardiovaskuläres Risiko.

Duale Therapie nach elektiver PCI

Patienten, bei denen eine orale Antikoagulation indiziert ist, wird nach elektiver PCI eine duale Therapie aus oraler Antikoagulation und einem Thrombozytenaggregationshemmer empfohlen. Bei einzelnen Patienten mit hohem ischämischem Risiko kann zusätzlich ASS erwogen werden (Triple Therapie).

Zurückhaltend: Ezetemib und PCSK9-Inhibitoren

Zum Einsatz von Ezetemib und PCSK9-Hemmern äußert sich die NVL zurückhaltend. Für ausgewählte Patientengruppen können sie eine Option darstellen. Im Unterschied zu Statinen ist für diese Medikamente keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität belegt.

ACE-Hemmer, Sartane, Aldosteronantagonisten und Betablocker

Eine KHK ist keine eigenständige Indikation für ACE-Hemmer, Sartane oder Aldosteronantagonisten. Liegt keine anderweitige Indikation vor, sollte ein Jahr nach Myokardinfarkt die weitere Gabe von Betablockern bzw. das Absetzen reevaluiert werden.

Rehabilitation

Eine Rehabilitation wird allen Patienten nach ST-Hebungsinfarkt (STEMI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und koronarer Bypass-Operation empfohlen. Der Übergang vom Krankenhaus in eine Rehabilitationseinrichtung sollte bei unkompliziertem Verlauf bereits nach wenigen Tagen erfolgen.

Fazit:

Das Adipositasparadox: BMI unter 30 müssen nicht abnehmen. Sie sollten möglichst nicht zunehmen. Patienten mit höhergradiger KHK profitieren möglicherweise auch vom Übergewicht.

Duale Therapie - keine Trippeltherapie, weil wesentlich geringeres Blutungsrisiko

Zum Einsatz von Ezetemib und PCSK9-Hemmern äußert sich die NVL zurückhaltend. Für ausgewählte Patientengruppen können sie eine Option darstellen. Es ist keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität belegt.

Eine KHK ist keine eigenständige Indikation für ACE-Hemmer, Sartane oder Aldosteronantagonisten. Auch die Gabe von Betablockern sollte reevaluiert werden.

Fazit Regen:

Gewicht: Bis BMI 30 keine weitere Gewichtsreduktion erzwingen. Dafür aber Bewegung empfehlen!

Keine Trippel-Therapie bei PCI und VHF. Nur orale Antikoagulation und Clopidrogel.

Bei KHK (ohne weitere Risikofaktoren) nach einem Jahr die Indikation für den Betablocker überprüfen.

Optimal Duration of Aspirin Plus Clopidogrel After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack A Systematic Review and Meta-Analysis

Background

The role of aspirin plus clopidogrel (A+C) therapy compared with aspirin monotherapy in patients presenting with acute ischemic stroke (IS) or transient ischemic attack remains uncertain. We conducted this study to determine the optimal period of efficacy and safety of A+C compared with aspirin monotherapy.

Methods

Ten randomized controlled trials (15434 patients) were selected using MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (inception June 2018) comparing A+C with aspirin monotherapy in patients with transient ischemic attack or IS. The primary efficacy outcome was recurrent IS, and the primary safety outcome was major bleeding. The secondary outcomes were major adverse cardiovascular events (composite of stroke, myocardial infarction, and cardiovascular mortality) and all-cause mortality. We stratified analysis based on the short- (≤ 1 month), intermediate- (≤ 3 month), and long-term (> 3 month) A+C therapy. Effects were estimated as relative risk (RR) with 95% CI.

Results

A+C significantly reduced the risk of recurrent IS at short-term (RR, 0.53; 95% CI, 0.37–0.78) and intermediate-term (RR, 0.72; 95% CI, 0.58–0.90) durations. Similarly, major adverse cardiovascular event was significantly reduced by short-term (RR, 0.68; 95% CI, 0.60–0.78) and intermediate-term (RR, 0.76; 95% CI, 0.61–0.94) A+C therapy. However, long-term A+C did not yield beneficial effect in terms of recurrent IS (RR, 0.81; 95% CI, 0.63–1.04) and major adverse cardiovascular events (RR, 0.87; 95% CI, 0.71–1.07). Intermediate-term (RR, 2.58; 95% CI, 1.19–5.60) and long-term (RR, 1.87; 95% CI, 1.36–2.56) A+C regimens significantly increased the risk of major bleeding as opposed to short-term A+C (RR, 1.82; 95% CI, 0.91–3.62). Excessive all-cause mortality was limited to long-term A+C (RR, 1.45; 95% CI, 1.10–1.93).

Conclusions

Short-term A+C is more effective and equally safe in comparison to aspirin alone in patients with acute IS or transient ischemic attack.

Fazit:

Die duale Plättchenhemmung scheint **einen** Monat gut zu wirken, aber danach steigt das Risiko für Blutungen, bzw. haben die Patienten ab einem Monat keinen Benefit mehr.

Die besten Effekte treten wohl in der ersten Woche (bzw. einen Monat) nach Ereignis auf.

Fazit Regen:

Wir sehen selten in diesem Zeitraum Schlaganfallpatienten. Möglicherweise TIA-Patienten.

Die Studie ist ein erster Hinweis – ob wir daraus ableiten können, gleich doppelt zu behandeln, ist unklar. Wir bleiben erst einmal zurückhaltend.