

# 19. Journal Club

## Kritik – Sacubitril/Valsartan

### Generelle Probleme:

1. **Rasche Zulassung** – 2014 Phase-III-Studie, 2015 Zulassung (FDA, EMA), 2016 in US-LL (ACC/AHA/HFSA) und in EU/DE-LL (ESC, NVL) für HI  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01035255>  
<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshot-entresto>  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto>  
<https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000435>  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>
2. **Sicherheitsbedenken** – Hypotonie+Angioödeme häufiger als bei ACEH, bisherige ARNI wg deutlichem Angioödem-Potenzial nicht zugelassen (Omapatrilat in 2003), Hypotonie oft das limitierende Problem bei HI-Therapie  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243845>
3. **Keine LZ-Studien** - potenzielles Risiko für Alzheimer-Demenz und AMD (von FDA geforderte Studie erst in 2022 fertig)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5545143/>  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/15/902/2293214>
4. **Interessenkonflikt** – 2 Studien-Autoren aus Novartis!  
<https://www.der-arzneimittelbrief.de/nachrichten/unabhaengigkeit-leitlinien-autoren/>  
<https://www.egms.de/static/en/meetings/ebm2018/18ebm076.shtml>
5. **Kraft-Marketing** – Kooperation zwischen Novartis und DAK-Gesundheit, Co-Promotion von Entresto mit Servier  
<https://www.presseportal.de/pm/60008/3762822>
6. **Manipulative Werbung** – „Neuer Standard“ oder „Durchbruch“ in der HI-Therapie  
<https://www.pharmacytimes.com/contributor/mel-seabright-pharmd-mba/2016/07/why-entresto-is-a-winner-for-heart-failure>  
<https://www.proactiveinvestors.com/companies/news/115209/novartis-breakthrough-entresto-receives-fda-approval-ahead-of-schedule-115209.html>  
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201602/067h/index.php>
7. **Seeding-Trials** – schon über 40 nachfolgende Studien („FortiHFy“)  
<https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2016&S=53>
8. **Preispolitik** – 30x teurer als Enalapril (2700 vs. 90 Euro/Jahr), Umsatzpotenzial auf bis zu 5-10 Milliarden US-Dollar per annum  
<https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2016&S=53>  
<https://www.lifescienceintegrates.com/heart-failure-market-surpass-16-billion-2026-novartis-drug-entresto-triggers-huge-growth/>  
<https://mendedhearts.org/treatmentsupport/new-heart-drugs-the-promise-and-the-price/>

### **PIONEER-HF:**

- veröffentlicht 2/2019
- i.R. FortiHFy (S/V “real-world-evidence-studies”)
- multizentrische doppelblinde RCT
- 1:1 randomisiert
- N=884
- Enrollment 2016-2018
- nur hospitalisierte Patienten mit akut dekompensierter HI (HFREF)
- vs. Enalapril als Kontrolle

- primärer Endpunkt – Senkung des NT-proBNP-Werts (Surrogatmarker)
- Nachbeobachtungszeit von 8 Wochen
- relativ 46,7% (S/V) vs. 25,3% (Enalapril)

#### Probleme:

1. keine klinische Endpunkte, nur Surrogatmarker
  - sehr weites Konfidenzintervall (für das relative Risiko) bei einem einzigen Sicherheitspunkt, unzureichende Aussagekraft der Studie
  - ganz auf die klinische Endpunkte (KV/Gesamt-Mortalität, Hospitalisierung etc.) verzichtet
  - Risiko der Überschätzung des S/V-Effektes (statistische vs. kausale Korrelation, diagnostischer vs. prognostischer vs. Verlaufparameter)
    - [https://en.wikipedia.org/wiki/Surrogate\\_endpoint](https://en.wikipedia.org/wiki/Surrogate_endpoint)
  - kein belegter Vorteil der Surrogat-gesteuerten Therapie (Surrogat vs. klinische Symptome)
    - <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/183286>
2. verschiedene HI-Medikamente senken den NT-proBNP-Spiegel unterschiedlich, Ausmaß der Senkung korreliert nicht mit Senkung der KV-Morbidität oder Mortalität
  - Diuretika (S/V wirkt natriuretisch) senken den Spiegel stärker als bei ACE-H/AT1-A
  - Betablocker können das NT-proBNP sogar erhöhen!
3. kurze Nachbeobachtungszeit (bis 8 Wochen)
  - höhere Rehospitalisierungsrate (Krankenhausverweildauer 5,2 Tage) in der Enalapril-Gruppe kann auch die frühere Entlassungszeit (wenige NW) andeuten
4. erneuter Vergleich mit ACE-H Enalapril (wie in kritischer PARADIGM-HF-Studie) und nicht mit AT1-A Valsartan

#### Fazit:

1. problematisches Studiendesign, kurze Nachbeobachtungszeit
2. keine sichere Unterscheidung zwischen dem Medikamenten-Effekt (Ausmaß der Diurese) und der klinischen Prognose
3. weitere, möglichst unabhängige (!) Studien erforderlich mit relevanten klinischen Endpunkten und einer ausreichend langen Nachbeobachtungszeit

<https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2019&S=19>  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02554890?view=record>

#### Mehr realitätsnahe "PARADIGM-HF- Studie", keine Kritik mehr?

##### **PARAGON-HF-Studie**

- komplett veröffentlicht 9/2019
- i.R. FortiHFy (S/V "real-world-evidence-studies")
- multizentrische doppelblinde randomisierte RCT
- N=4822
- Beobachtungszeit 57 Monate
- vs. Valsartan als Kontrolle (!)
- primärer Endpunkt – KV/Gesamt-Mortalität+Hospitalisierung
- Patienten über 50J
- HFpEF (EF über 45%)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920711>

#### Bemerkungen:

1. im Vergleich mit der PARADIGM-HF-Studie (2014) eine Kontrolle mit Valsartan (Zieldosis von 160 mg vs. 200 mg bei S/V), aber auch ganz andere Patientengruppe! (HFpEF)
2. kein signifikanter statistischer Unterschied in primären Endpunkten
3. komplette Ergebnisse auf dem ESC-Kongress 9/2019 vorgestellt

<https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-provides-update-phase-iii-paragon-hf-trial-heart-failure-patients-preserved-ejection-fraction-hfpef>

<https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-present-new-entresto-hfpef-and-hfref-data-esc-congress-2019>

## **Fazit ÄiW:**

Neueste Studie: bei realen Patienten werden die Zielwerte nicht erreicht (gerade 4%). Die Fragen zum Medikament bleiben trotz neuer Studien offen (z.B. welche Zielgruppe). Viele Patienten werden von vorneherein ausgeschlossen.

Die Hypotonie als schwere Nebenwirkung bleibt.

Die Indikation ist sehr eingeschränkt.

## ***Fazit Regen:***

*Wir können nun noch versierter von Entresto abraten bzw. die Gabe überprüfen.*

## EvidenceAlerts

### Effectiveness of Foot Orthoses Versus Corticosteroid Injection for Plantar Heel Pain:

Whittaker GA, Munteanu SE, Menz HB, et al. The SOOTHE Randomized Clinical Trial. J Orthop Sports Phys Ther. 2019 Jul;49(7):491-500. doi: 10.2519/jospt.2019.8807. Epub 2019 May 26.

## Abstract

### BACKGROUND

Plantar heel pain is a common foot complaint that causes significant disability and poorer health-related quality of life. Foot orthoses and corticosteroid injection are effective treatments for plantar heel pain; however, it is unclear whether one is more effective than the other. **OBJECTIVE:** The aim of this trial was to compare the effectiveness of foot orthoses and corticosteroid injection for plantar heel pain.

### METHODS

In this parallel-group, assessor-blinded, randomized clinical trial, participants received prefabricated, arch-contouring foot orthoses or a single ultrasound-guided corticosteroid injection. The primary outcome measure was the foot pain subscale of the Foot Health Status Questionnaire at 4 and 12 weeks.

### RESULTS

One hundred three participants aged 21 to 72 years (63 female) with plantar heel pain were recruited from the community and received an intervention. For the primary outcome of foot pain, corticosteroid injection was more effective at week 4 (adjusted mean difference, 8.2 points; 95% confidence interval: 0.6, 15.8 points). However, foot orthoses were more effective at week 12 (adjusted mean difference, 8.5 points; 95% confidence interval: 0.2, 16.8 points). Although these findings were statistically significant, the differences between the interventions did not meet the previously calculated minimal important difference value of 12.5 points.

### CONCLUSION

Corticosteroid injection is more effective than foot orthoses at week 4, but this effect does not last; and appropriately contoured foot orthoses are more effective than corticosteroid injection at week 12. However, patients may not notice a clinically worthwhile difference between the interventions.

### LEVEL OF EVIDENCE

Therapy, level 1b. J Orthop Sports Phys Ther 2019;49(7):491-500. Epub 26 May 2019. doi:10.2519/jospt.2019.880

## Fazit ÄiW:

Nach vier Wochen ist die Injektion, nach 12 Wochen die Einlage erfolgreicher.

Kinga empfiehlt: aktiv korrigierenden Einlagen (Selbstzahlerleistung). Beispielrezept wird nachgereicht.

## Fazit Regen:

*Wir haben noch andere Möglichkeiten, die wir Patienten empfehlen können, aber nicht streng evidenzbasiert:*

*Querfraktion durch Physio möglich. Erst mehr Schmerzen, mittelfristig aber Besserung. Oft gibt es eine Wadenproblematik, die durch Triggerpunktbehandlung und Tape behandelt werden können. Auch aktivierende Einlagen können helfen.*

# Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in adolescent and adult menstruating women

Abstract (gekürzt auf das Wesentliche)

## Objectives

To assess the effects of intermittent oral iron supplementation, alone or in combination with other nutrients, on anaemia and its associated impairments among menstruating women, compared with no intervention, a placebo, or daily supplementation.

## Main results

We included 25 studies involving 10,996 women. Study methods were not well described in many of the included studies and thus assessing risk of bias was difficult. T

Although quality across studies was variable, the results consistently showed that **intermittent iron supplementation (alone or with any other vitamins and minerals) compared with no intervention or a placebo, reduced the risk of having anaemia** (risk ratio (RR) 0.65, 95% confidence interval (CI) 0.49 to 0.87; 11 studies, 3135 participants; low- quality evidence), and **improved the concentration of haemoglobin** (mean difference (MD) 5.19 g/L, 95% CI 3.07 to 7.32; 15 studies, 2886 participants; moderate- quality evidence), and ferritin (MD 7.46 µg/L, 95% CI 5.02 to 9.90; 7 studies, 1067 participants; low- quality evidence). Intermittent regimens may also reduce the risk of having iron deficiency (RR 0.50, 95% CI 0.24 to 1.04; 3 studies, 624 participants; low- quality evidence), but evidence was inconclusive regarding iron deficiency anaemia (RR 0.07, 95% CI 0.00 to 1.16; 1 study, 97 participants; very low- quality evidence) and all- cause morbidity (RR 1.12, 95% CI 0.82 to 1.52; 1 study, 119 participants; very low- quality evidence). Women in the control group were less likely to have any adverse side effects than those receiving intermittent iron supplements (RR 1.98, 95% CI 0.31 to 12.72; 3 studies, 630 participants; moderate- quality evidence).

In comparison with daily supplementation, results showed that **intermittent supplementation (alone or with any other vitamins and minerals) produced similar effects to daily supplementation (alone or with any other vitamins and minerals) on anaemia** (RR 1.09, 95% CI 0.93 to 1.29; 8 studies, 1749 participants; moderate-quality evidence). Intermittent supplementation may produce similar haemoglobin concentrations (MD 0.43 g/L, 95% CI -1.44 to 2.31; 10 studies, 2127 participants; low-quality evidence) but lower ferritin concentrations on average (MD -6.07 µg/L, 95% CI -10.66 to -1.48; 4 studies, 988 participants; low-quality evidence) compared to daily supplementation. Compared to daily regimens, intermittent regimens may also reduce the risk of having iron deficiency (RR 4.30, 95% CI 0.56 to 33.20; 1 study, 198 participants; very low-quality evidence). **Women receiving iron supplements intermittently were less likely to have any adverse side effects than those receiving iron supplements daily** (RR 0.41, 95% CI 0.21 to 0.82; 6 studies, 1166 participants; moderate- quality evidence). No studies reported on the effect of intermittent regimens versus daily regimens on iron deficiency anaemia and all- cause morbidity.

Overall, whether the supplements were given once or twice weekly, for less or more than three months, contained less or more than 60 mg of elemental iron per week, or given to populations with different degrees of anaemia at baseline did not seem to affect the findings.

## Authors' conclusions

Intermittent iron supplementation may reduce anaemia and may improve iron stores among menstruating women in populations with different anaemia and malaria backgrounds. In comparison with daily supplementation, the provision of iron supplements intermittently is probably as effective in preventing or controlling anaemia. More information is needed on morbidity (including malaria outcomes), side effects, work performance, economic productivity, depression, and adherence to the intervention. The quality of this evidence base ranged from very low to moderate quality, suggesting that we are uncertain about these effects.

## **Fazit ÄiW:**

Wenn man Eisen bei Eisenmangelanämie in der Menstruation gibt, kann man das einmal wöchentlich (60mg) geben. Ist genauso gut wie jeden Tag.

Wann man die Werte kontrolliert, ist nicht festgelegt. Auf alle Fälle bei klinischen Symptomen. Und von der Nervosität von Arzt und Patientin abhängig.

## **Fazit Regen:**

*Bei Vorliegen eine Anämie sollte erst substituiert werden und dann als Erhaltungsdosis einmal wöchentlich gegeben werden. Grundsätzlich wollen wir aber nicht allen menstruierenden Frauen Eisen empfehlen.*

## McMaster

**Dave CV, Schneeweiss S, Kim D, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Severe Urinary Tract Infections: A Population-Based Cohort Study.** Ann Intern Med. 2019 Jul 30. pii: 2739786. doi: 10.7326/M18-3136. (Original study)

Hintergrund:

Frühere Studien berichteten über schwere HWIs unter Therapie mit SGLT-2- Inhibitoren

Ziel:

Beurteilung ob Patienten bei denen SGLT-2-Inhibitoren eingeleitet worden ein erhöhtes Risiko für schwere HWIs haben. Verglichen wurde mit Patienten unter DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1 Agonisten.

Design:

Population-based cohort study.

Setting:

2 große, U.S.-basierte Schadenfalldatenbanken (März 2013 bis September 2015).

Teilnehmer:

In jeder Datenbank wurden 2 Kohorten gebildet und die Teilnehmer wurden mit Hilfe des Propensity Score (PS) 1:1 aufgeteilt. Die Patienten waren älter als 18 J, hatten DM Typ 2. In den zwei Gruppen wurden SGLT-2 Inhibitoren gegen DPP-4-Inhibitoren (Kohort 1) und gegen GLP-1 Agonisten (Kohort 2) untersucht.

Messungen:

Der primäre Endpunkt war ein schwerer HWI, definiert als Hospitalisierung wegen HWI, Sepsis mit HWI oder Pyelonephritis. Der sekundäre Endpunkt war ein ambulant behandelter HWI. Die Hazard Ratios wurden in jeder Gruppe separat kalkuliert und angepasst anhand mehr als 90 Merkmale.

Ergebnisse:

Nach der 1:1 PS-Matching befanden sich 123 752 Patienten in der Gruppe 1 und 111 978 in der Gruppe 2 in den beiden Datenbanken. In der Kohorte 1 traten 61 schwere HWIs nach der Einleitung von SGLT-2-Inhibitoren-Therapie (incidence rate [IR] per 1000 Personen-Jahre, 1.76), im Vergleich zu 57 Fällen in der DPP-4 Inhibitor-Gruppe (IR, 1.77) (HR, 0.98 [95% CI, 0.68 to 1.41]).

In der Gruppe 2 kam es zu 73 Fällen bei den Patienten mit SGLT-2-Inhibitoren (IR, 2.15), im Vergleich zu 87 events in der GLP-1-Agonist- Gruppe (IR, 2.96) (HR, 0.72 [CI, 0.53 to 0.99]).

Die Ergebnisse zeigten sich stabil nach Sensitivitätsanalysen, unter anderem in den Subgruppen für Alter, Geschlecht und Gebrechlichkeit sowie einzeln für Canagliflozin und auch für Dapagliflozin. Zusätzlich sorgten SGLT-2-Inhibitoren nicht für vermehrtes Auftreten von ambulanten HWIs (cohort 1: HR, 0.96 [CI, 0.89 to 1.04]; cohort 2: HR, 0.91 [CI, 0.84 to 0.99]).

Einschränkungen:

Eine Generalisierbarkeit der Studie kann eventuell nur bei versicherten Patienten angenommen werden.

Konklusion:

In einer großen Gruppe von ambulanten Patienten war das Risiko für schweren und nicht schweren HWI unter SGLT-2-Inhibitoren ähnlich groß wie unter anderen Zweitlinienmedikamenten.

Primary Funding Source:

Brigham and Women's Hospital, Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics.

## Fazit ÄiW:

Große Kohortenstudie mit 240.000 Patienten. In der Beobachtungsstudie gab es die erhöhten Infektionsrate im Genitalbereich nicht.

Wir setzen es eigentlich nicht aktiv ein. Oft wird es von Dritten gerne eingesetzt. Wir machen die Erfahrung, dass vorher Metformin nicht in der therapeutischen Maximaldosis eingesetzt. Es macht möglicherweise Sinn, hier noch einmal einen Versuch mit Metformin zu starten.

# Association Between Topical Corticosteroid Use and Type 2 Diabetes in Two European Population-Based Adult Cohorts

Diabetes Care 2019 Jun; 42(6): 1095-1103.

**OBJECTIVE** Topical corticosteroids (CSs) are commonly used to treat inflammatory skin conditions including eczema and psoriasis. Although topical CS package inserts describe hyperglycemia and glycosuria as adverse drug reactions, it is unclear whether topical CS use in real life is also associated with an increased risk of type 2 diabetes (T2D).

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** Two matched case-control studies and one cohort study were conducted using routinely collected health care data from Denmark and the U.K. A total of 115,218 and 54,944 adults were identified as case subjects with new-onset T2D in the Danish and U.K. case-control study, respectively. For the Danish cohort study, 2,689,473 adults were included. The main exposure was topical CSs, and the outcome was incident T2D.

**RESULTS** Topical CS was significantly associated with T2D in the Danish (adjusted odds ratio [OR] 1.25 [95% CI 1.23–1.28]) and U.K. (adjusted OR 1.27 [95% CI 1.23–1.31]) case-control studies. Individuals who were exposed to topical CSs had significantly increased risk of incident T2D (adjusted hazard ratio 1.27 [95% CI 1.26–1.29]). We observed significant dose-response relationships between T2D and increasing potency of topical CSs in the two Danish studies. The results were consistent across all sensitivity analyses.

**CONCLUSIONS** We found a positive association between topical CS prescribing and incident T2D in Danish and U.K. adult populations. Clinicians should be cognizant of possible diabetogenic effects of potent topical CSs.

## Fazit ÄiW:

Lokale Steroide erhöhen das Risiko, an Diabetes zu erkranken. In der Regel brauchen es Chroniker, die darauf nicht verzichten können. Hier also aufmerksam bleiben. Und nach Alternativen (Basistherapie) suchen, um die Häufigkeit der Exazerbationen zu vermindern.

## Fazit Regen:

*Unsere Patienten wissen oft gar nicht, dass sie Kortison in ihrer Salbe haben. Es kommt nicht heraus, ob es sich um einen kortisoninduzierten Diabetes Typ 3 oder einen Typ 2 Diabetes handelt.*



## SEKUNDÄRPRÄVENTION MIT STATINEN IM HOHEN LEBENSALTER

Die Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur Sekundärprävention sprechen nicht für einen Rückgang der Effektivität von Statinen im Alter. Das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen nimmt jedoch mit dem Alter zu. Alter allein sollte daher unseres Erachtens kein Grund sein, Statine bei Patienten mit manifesten atherosklerotischen Erkrankungen abzusetzen oder nicht neu zu verordnen.

Der Gesundheitszustand von Alterspatienten ist sehr heterogen. Auch 85-Jährige können sehr robust sein. Im Mittel haben sie heute in Deutschland eine Lebenserwartung von fünf bis sechs Jahren.

Bei der Verordnung von Statinen im hohen Lebensalter sollten der Gesundheitszustand insgesamt sowie die zu erwartende restliche Lebensspanne berücksichtigt und wenn immer möglich die Patienten in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Auf unerwünschte Effekte oder mögliche Interaktionen ist zudem besonders zu achten.

### **Fazit ÄiW:**

Bislang sind wir davon ausgegangen, dass auch in der Sekundärprävention die Gabe von Statinen bei über 80jährigen nicht unbedingt mehr notwendig ist.

### **Fazit Regen:**

*Primär- und Sekundärprävention muss getrennt werden.*

*Trotzdem sollte man bei älteren Patienten alle Medikamente auf den Prüfstand stellen, auch die Statine.*

*Einzelne Medikamente können auch im hohen Alter noch einen sekundärpräventiven Wert haben.*