

49. Journal Club

Mittwoch, 6.4.2022

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

Hauptstudie: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (PARADIGM-HF)

Teilnehmerzahl: 8442 participants

Design: RCT

Time: 27 month

Drugs: Enalapril 10mg 1-0-1 vs Sacubitril/Valsartan “Entresto” 200mg 1-0-1

Harte Endpunkte: CV Tot oder HF mit Hospitalisierung

Teilnehmer: NYHA class II-IV and reduced ejection fraction (EF \leq 35%) and elevated BNP

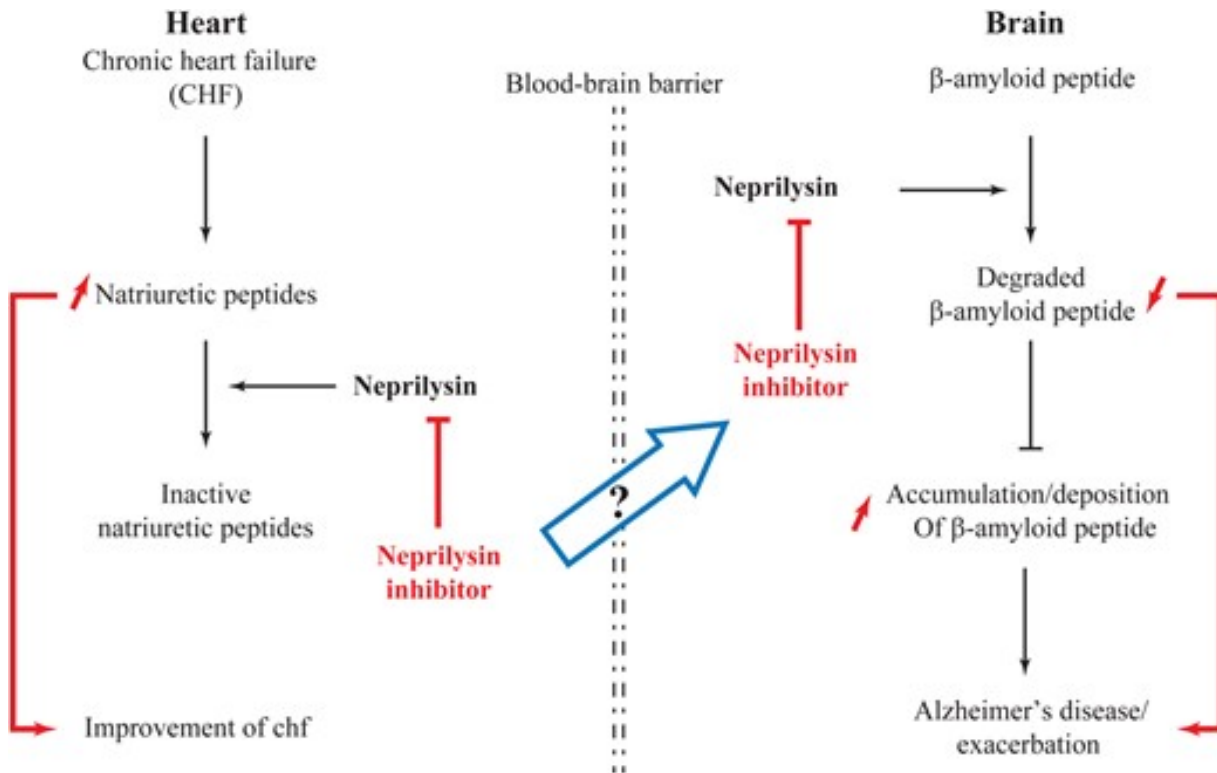
RR: 21 vs. 26%

Sponsor: Novartis Pharmaceuticals

Interessant Exclusion Kriterien: Symptomatic hypotension and/or a SBP < 100 mmHg

→

2. **Sicherheitsbedenken** – Hypotonie häufiger als bei ACEH → Hypotonie oft das limitierende Problem bei HI-Therapie
3. **Keine LZ-Studien** - potenzielles Risiko für Alzheimer-Demenz und AMD (von FDA geforderte Studie erst in 2022 fertig)



4. **Interessenkonflikt und viel Advertising** – Größter Sponsor : **Novartis!** Kooperation zwischen Novartis und DAK-Gesundheit, Co-Promotion von Entresto mit Servier „Neuer Standard“ oder „Durchbruch“ in der HI-Therapie, schon über 40 nachfolgende Studien („FortiHFy“)
5. **Preispolitik** – 30x teurer als Enalapril (2700 vs. 90 Euro/Jahr), Umsatzpotenzial auf bis zu 5-10 Milliarden US-Dollar per annum
6. **Valsartan (PARAGON-HF-Studie)** Valsartan 160mg vs Entresto 200mg verglichen und **kein signifikanter Unterschied!!!**
7. **Dosierung** – Enalapril in mittlerer Dosis (2x10 mg), Sacubitril/Valsartan aber maximaldosiert (2x200 mg), High-Dose-ACEH sinkt die KV-Mortalität deutlicher im Vergleich mit low-dose

8. **Selektion-Bias** – 80% Männer, 70% NYHA II, Patienten mit NW <30 ausgeschieden, nicht realitätsnah

9. **Absolute Differenz** in KV-Mortalität nur 2,8%

10. **Statin-Intox**

1. Statine hepatisch metabolisiert (OATP-Transportprotein)
2. Entresto hemmt die OATP-1B1 und -1B3
3. Problem bei Simvastatin, Atorvastatin und Rosuvastatin
4. Erhöhtes Risiko für die Statine-Intoxikation! (Rhabdomyolyse etc.)

11. **Dosierung - Zieldosis** (2x 200 mg) 4% vs 99%

12. **Schlechte Adhärenz** seitens der Patienten aufgrund des NW Profils

Fazit:

Kritik: Die Zulassungsstudie vergleicht Enalapril gegen Valsartan, was kritisch ist. Die Life-Studie, in der Entresto gegen Valsartan getestet wird, zeigt keinen signifikanten Unterschied.

Die Nebenwirkungen führen auch bei uns dazu, dass Entresto nicht gut vertragen und oft abgesetzt werden muss.

Es werden gerade viele moderne Interventionen gleichzeitig angewendet (z.B. CRT-D).

Dann ist schwer zu entscheiden, was den Effekt erzielt, wenn wir im Einzelfall den Eindruck haben, Herzinsuffiziente profitieren mehr von einer Therapie als früher.

In der Regel verordnen wir das Medikament weiter, wenn Klinik oder Spezialist dies angesetzt haben.

Mansi IA, Chansard M, Lingvay I, Zhang S, Halm EA, Alvarez CA. Association of statin therapy initiation with diabetes progression: a retrospective matched-cohort study. *JAMA Intern Med.* Published online October 4, 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2021.5714

Importance Statin therapy has been associated with increased insulin resistance; however, its clinical implications for diabetes control among patients with diabetes is unknown.

Objective To assess diabetes progression after initiation of statin use in patients with diabetes.

Design, Setting, and Participants This was a retrospective matched-cohort study using new-user and active-comparator designs to assess associations between statin initiation and diabetes progression in a national cohort of patients covered by the US Department of Veterans Affairs from fiscal years 2003-2015. Patients included were 30 years or older; had been diagnosed with diabetes during the study period; and were regular users of the Veterans Affairs health system, with records of demographic information, clinical encounters, vital signs, laboratory data, and medication usage.

Interventions Treatment initiation with statins (statin users) or with H2-blockers or proton pump inhibitors (active comparators).

Main Outcomes and Measures Diabetes progression composite outcome comprised the following: new insulin initiation, increase in the number of glucose-lowering medication classes, incidence of 5 or more measurements of blood glucose of 200 mg/dL or greater, or a new diagnosis of ketoacidosis or uncontrolled diabetes.

Results From the 705 774 eligible patients, we matched 83 022 pairs of statin users and active comparators; the matched cohort had a mean (SD) age of 60.1 (11.6) years; 78 712 (94.9%) were men; 1715 (2.1%) were American Indian/Pacific Islander/Alaska Native, 570 (0.8%) were Asian, 17 890 (21.5%) were Black, and 56 633 (68.2 %) were White individuals. Diabetes progression outcome occurred in 55.9% of statin users vs 48.0% of active comparators (odds ratio, 1.37; 95% CI, 1.35-1.40; $P < .001$). Each individual component of the composite outcome was significantly higher among statin users. Secondary analysis demonstrated a dose-response relationship with a higher intensity of low-density lipoprotein-cholesterol lowering associated with greater diabetes progression.

Conclusions and Relevance This retrospective matched-cohort study found that statin use was associated with diabetes progression, including greater likelihood of insulin treatment initiation, significant hyperglycemia, acute glycemic complications, and an increased number of prescriptions for glucose-lowering medication classes. The risk-benefit ratio of statin use in patients with diabetes should take into consideration its metabolic effects.

Deutsche Zusammenfassung aus "dem Hausarzt": In dieser US-amerikanischen, retrospektiven Kohortenstudie war die Einnahme von Statinen bei Patienten mit Diabetes mit einem Fortschreiten der Stoffwechselerkrankung verbunden. Unter

einer Statintherapie erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit einer Insulinbehandlung sowie die Anzahl blutzuckersenkender Medikamente.

Außerdem entwickelten die Patienten häufiger eine Hyperglykämie oder erlitten häufiger akute glykämische Komplikationen.

In die Studie wurden Patienten ab 30 Jahren eingeschlossen, die über das US Department of Veterans Affairs versichert waren und bei denen zwischen 2003 und 2015 ein Diabetes diagnostiziert worden war. Bei 83.022 Patienten wurde im Studienzeitraum eine Statintherapie initiiert.

Diese wurden mit der gleichen Anzahl passender Patienten verglichen, die eine Behandlung mit einem Histamin-2-Blocker oder Protonenpumpenhemmer (aktive Kontrolle) begonnen hatten. Der zusammengesetzte Endpunkt der Diabetesprogression umfasste den Beginn einer Insulintherapie, die Erhöhung der Anzahl blutzuckersenkender Medikamente, fünf oder mehr Blutzuckermesswerte von ≥ 200 mg/dl, die Erstdiagnose einer Ketoazidose oder eines unkontrollierten Diabetes.

Eine Diabetesprogression trat bei 55,9 Prozent der Statinanwender gegenüber 48,0 Prozent in der Vergleichsgruppe im Verlauf des Untersuchungszeitraums auf. Mit einer Odds Ratio von 1,37 war das Progressionsrisiko signifikant erhöht.

Sekundäranalysen zeigten eine Dosis-Wirkungs-Beziehung: Eine intensivere Senkung des LDL-Cholesterins war mit einer stärkeren Diabetesprogression verbunden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Statintherapie bei Patienten mit Diabetes sollte die metabolischen Auswirkungen der Statine mitberücksichtigen.

Kinga: In den USA werden Statine für Typ II-Diabetiker die zw. 40-75 J sind automatisch empfohlen, wenn $LDL > 70$ ist. Natürlich hat diese Studie dort eine andere Bedeutung, aber für uns, und ich meine die Primärprävention, noch ein Argument die aggressive lipidsenkende Therapie der Internisten kritisch zu hinterfragen.

Fazit:

Wir haben den Eindruck, dass die LDL-Therapie zu aggressiv eingesetzt wird. Hier müssen wir unsere Patienten schützen. Dass der Diabetes sich verschlechtern kann, sollten die Patienten wissen.

Vielleicht Hälfte des Ausgangs-LDL als Ziel anpeilen (KH Viechtach)?

Mit ARRIBA haben wir ein Hilfsmittel, das individuelle Risiko zu berechnen und nutzen das auch.

Bahnon TD, Giczewska A, Mark DB, et al. Association Between Age and Outcomes of Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: Results From the CABANA Trial. Circulation. 2022 Mar 15;145(11):796-804. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055297. Epub 2021 Dec 22. (Original study)

Abstract

BACKGROUND: Observational data suggest that catheter ablation may be safe and effective to treat younger and older patients with atrial fibrillation. No large, randomized trial has examined this issue. This report describes outcomes according to age at entry in the CABANA trial (Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation). **METHODS:** Patients with atrial fibrillation \geq 65 years of age, or $<$ 65 with \geq 1 risk factor for stroke, were randomly assigned to catheter ablation versus drug therapy. The primary outcome was a composite of death, disabling stroke, serious bleeding, or cardiac arrest. Secondary outcomes included all-cause mortality, the composite of mortality or cardiovascular hospitalization, and recurrence of atrial fibrillation. Treatment effect estimates were adjusted for baseline covariables using proportional hazards regression models. **RESULTS:** Of 2204 patients randomly assigned in CABANA, 766 (34.8%) were $<$ 65 years of age, 1130 (51.3%) were 65 to 74 years of age, and 308 (14.0%) were \geq 75 years of age. Catheter ablation was associated with a 43% reduction in the primary outcome for patients $<$ 65 years of age (adjusted hazard ratio [aHR], 0.57 [95% CI, 0.30-1.09]), a 21% reduction for 65 to 74 years of age (aHR, 0.79 [95% CI, 0.54-1.16]), and an indeterminate effect for age \geq 75 years of age (aHR, 1.39 [95% CI, 0.75-2.58]). Four-year event rates for ablation versus drug therapy across age groups, respectively, were 3.2% versus 7.8%, 7.8% versus 9.6%, and 14.8% versus 9.0%. For every 10-year increase in age, the primary outcome aHR increased (ie, less favorable to ablation) an average of 27% (interaction P value=0.215). A similar pattern was seen with all-cause mortality: for every 10-year increase in age, the aHR increased an average of 46% (interaction P value=0.111). Atrial fibrillation recurrence rates were lower with ablation than with drug therapy across age subgroups (aHR 0.47, 0.58, and 0.49, respectively). Treatment-related complications were infrequent for both arms ($<$ 3%) regardless of age. **CONCLUSIONS:** We found age-based variations in clinical outcomes for catheter ablation compared with drug therapy, with the largest relative and absolute benefits of catheter ablation in younger patients. No prognostic benefits for ablation were seen in the oldest patients. No differences were found by age in treatment-related complications or in the relative effectiveness of catheter ablation in preventing recurrent atrial arrhythmias.

REGISTRATION: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Unique identifier: NCT00911508. Ratings Discipline Area Score Family Medicine (FM)/General Practice (GP) General Internal Medicine-Primary Care(US) Cardiology Internal Medicine Coming Soon...

Fazit:

Das Ergebnis, dass jüngere eher von der Ablation profitieren, war uns schon bekannt. Jüngere eher re-rhythmisieren (auch medikamentös), ältere eher die Frequenz kontrollieren (medikamentös). Cut off ist um die 65 Jahre.

PERIOPERATIVES MANAGEMENT BEI ANTI-KOAGULATION MIT CUMARINEN – PERIOP2

Ein perioperatives Bridging mit Heparinen bei Patienten unter oraler Antikoagulation mit Cumarinen galt bis vor einigen Jahren als Standard. Seit der **wegweisenden BRIDGE-Studie**¹ wird als gesichert angesehen, dass in der Regel auf ein Bridging verzichtet werden kann, solange die Antikoagulation nicht wegen eines sehr hohen Thromboembolierisikos oder Klappenersatzes erfolgt (siehe a-t 2015; 46: 62-3). Die Ergebnisse der lange erwarteten, aber erst kürzlich publizierten **PERIOP2-Studie** weisen in die gleiche Richtung,² sind aber aus verschiedenen Gründen nur eingeschränkt interpretierbar.

Die **randomisierte doppelblinde PERIOP2-Studie** schließt zwischen 2007 und 2016 mit 1.471 **weniger Patienten ein als geplant (1.773)**. Diese werden wegen nichtvalvulären Vorhofflimmerns (79,3%; CHADS2-Score im Mittel 2,4) oder Herzklappenersatz (44% mitral, 56% aortal) mit Warfarin (COUMADIN) behandelt, sollen aber vor nichtkardialen chirurgischen Eingriffen oder invasiven Interventionen „frei vom Cumarin-Effekt“ sein. Patienten mit Blutungen im Vormonat, Thrombopenie, Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, spinalen oder neurochirurgischen Eingriffen, Mehrfach- oder STARR-EDWARDS-Klappenersatz sowie zerebrovaskulären Ereignissen nach einem Klappenersatz dürfen nicht teilnehmen. **Warfarin wird bei allen fünf Tage (Tag -5) vor dem Eingriff (Tag 0) abgesetzt.** Anders als in BRIDGE erhalten alle Patienten präoperativ noch eine parenterale Antikoagulation mit Dalteparin (FRAGMIN; 200 IE/kg s.c. an Tag -3 und -2 und 100 IE/kg an Tag -1). Am Abend nach dem Eingriff starten alle Patienten wieder mit Warfarin. **Nur eine Hälfte** erhält jedoch ab dem Tag nach dem Eingriff überbrückend **Dalteparin, bis INR-Werte über 1,9 erreicht sind, mindestens aber für vier Tage (pro Tag 200 IE/kg bei geringem und 5.000 IE s.c. bei hohem Blutungsrisiko), die andere Hälfte der Patienten erhält Plazebo.** Der primäre **Wirksamkeitsendpunkt** setzt sich aus **Schlaganfällen, transitorischen ischämischen Attacken, Herzinfarkten, peripheren Embolien, vaskulären Todesfällen und symptomatischen venösen Thromboembolien** zusammen, den primären **Sicherheitsendpunkt bilden schwere Blutungen** nach ISTH-Kriterien.^{2*}

* ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis; schwere Blutung nach ISTH-Kriterien: Hb-Abfall ≥ 20 g/l oder Transfusionsbedarf ≥ 2 Einheiten in 24 Stunden; jede klinisch manifeste intrakranielle, intraspinale, intraokuläre, retroperitoneale, perikardiale oder tödliche Blutung²

Die Studie wird wegen **auslaufender finanzieller Unterstützung und unzureichender Rekrutierung infolge zunehmender Verwendung neuer oraler Antikoagulanzen statt Warfarin vorzeitig beendet**. Bei der ersten Interimsanalyse durch das Monitoring-Komitee fällt eine Imbalance der Patientenzahlen in den Therapiearmen auf, die auf einen Programmierfehler zurückgeführt werden kann. Trotz versuchter Korrektur durch anschließende Anpassung des Randomisierungsverhältnisses **erhalten weniger Patienten Plazebo als Dalteparin zum postoperativen Bridging (650 versus 821)**. Primäre **Endpunktereignisse zur Wirksamkeit sind nach 90 Tagen in beiden Gruppen selten und unterscheiden sich nicht signifikant** (1,2% [Plazebo] vs. 1,0% [Dalteparin]; Risikodifferenz +0,3%, 95% Konfidenzintervall [CI] -0,8% bis +1,3%; $p = 0,64$). Gleiches gilt für die Einzelkomponenten des primären Endpunkts, und auch für die Gesamtmortalität ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (1,2% vs. 0,7%; $p = 0,33$). **Schwere Blutungen treten ohne postoperatives Bridging nicht signifikant, aber numerisch häufiger auf (2,0% vs. 1,3%; Risikodifferenz +0,7%, 95% CI -0,7% bis**

+2,0%; $p = 0,32$), wogegen klinisch relevante, nichtschwere Blutungen mit grenzwertiger Signifikanz seltener (3,9% vs. 6,1%; $p = 0,05$) sind. Ein so genannter klinischer Nettoeffekt aus primären Wirksamkeits- und Sicherheitsereignissen fällt ohne postoperatives Bridging numerisch ungünstiger aus (3,2% vs. 2,3%; $p = 0,28$). Subgruppenanalysen, speziell zu Patienten mit Klappenersatz oder nichtvalvulärem Vorhofflimmern als Indikation zur oralen Antikoagulation, sollen keine auffälligen Befunde bieten, Ergebnisse werden jedoch nicht berichtet.²

PERIOP2 kann vor allem wegen methodischer Unzulänglichkeiten die Erwartungen (siehe a-t 2013; 44: 41-4) nicht erfüllen: Die (nicht mitgeteilte) tatsächliche Power dürfte deutlich unter den geplanten 80% liegen, da die vorgesehene Fallzahl trotz langer Laufzeit nicht erreicht wird und primäre Endpunktereignisse zur Wirksamkeit in der Kontrollgruppe deutlich seltener auftreten als kalkuliert (3,1%). Eine Nichtunterlegenheit der Strategie ohne postoperatives Bridging kann die Studie somit nicht ausreichend belegen. Zudem treten schwere Blutungen und Ereignisse im Sinne des Nettoeffekts unter Placebo numerisch häufiger auf als unter Dalteparin. Speziell Todesfälle sind um 0,5% häufiger, was über dem zuvor als relevant betrachteten Unterschied von 0,3% liegt. Die methodische Validität leidet auch unter dem Randomisierungsfehler, der letztlich nicht nur zur Imbalanz der Patientenzahl, sondern auch zur Beeinträchtigung der verblindeten Zuteilung und zu einigen Imbalanzen bei den Basischarakteristika führt, beispielsweise beim Patientenanteil mit Klappenersatz, Vorhofflimmern oder zerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese.³

Anders als BRIDGE schließt PERIOP2 auch Patienten mit Klappenersatz ein. Obwohl bei diesen nur 1 thromboembolisches Ereignis auftritt, und das unter postoperativem Bridging, ist die Zahl der Teilnehmer mit 304 zu klein, um hieraus für diese Patientengruppe neue Empfehlungen abzuleiten.⁴ Nach den aktuellen Leitlinien der europäischen und US-amerikanischen kardiologischen Gesellschaften sollen Patienten mit langfristiger Indikation für Cumarine nach Klappenersatz, bei denen präoperativ eine Unterbrechung der oralen Antikoagulation notwendig ist, prä- als auch postoperativ ein Bridging mit niedermolekularen oder Standardheparinen in therapeutischer Dosierung erhalten, bis unter der am ersten postoperativen Tag wieder aufgenommenen Cumarintherapie die angestrebten INR-Werte stabil erreicht sind.^{5,6**} Wann immer seitens der Eingriffe möglich, sollte jede Unterbrechung der Antikoagulation jedoch vermieden werden.^{5,6}

** Anders als die europäische empfiehlt die US-amerikanische Leitlinie speziell bei Patienten mit mechanischen Doppelflügelklappen in Aortenposition ohne sonstige Risiken präoperativ eine kurze Unterbrechung der Cumarintherapie für zwei bis vier Tage ohne jegliches Bridging.⁶

Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern als Indikation zur oralen Antikoagulation weisen in PERIOP2 ein ähnliches Risikoprofil (CHADS2-Score im Mittel 2,4 und 3 oder 4 in 36%) auf wie die Patienten in BRIDGE (CHADS2-Score im Mittel 2,4 und 3 oder 4 in 35%). Für diese Patienten wird die Datenlage nach einer aktuellen systematischen Übersicht weiterhin maßgeblich durch die Ergebnisse der BRIDGE-Studie bestimmt: Unter einem Bridging sind schwere Blutungen etwa dreimal häufiger, ohne dass Schlaganfälle oder Embolien seltener auftreten.⁷ Im Vergleich dazu sind die Ergebnisse von PERIOP2 ungünstiger, betreffen aber auch nur den Verzicht auf postoperatives Bridging. Sie bieten keine neuen Erkenntnisse zum Stellenwert eines präoperativen Bridgings bei Patienten, die wegen Vorhofflimmerns mit Cumarinen antikoaguliert sind. Nach aktuellen Leitlinien soll bei diesen Patienten auch präoperativ auf ein Bridging verzichtet werden, solange das Risiko für Schlaganfälle und Embolien nicht deutlich erhöht ist (beispielsweise CHADS2-Score 5 oder 6).⁸

FAZIT

- Die kürzlich publizierte PERIOP2-Studie vergleicht bei Patienten unter oraler Antikoagulation mit Cumarinen wegen nichtvalvulären Vorhofflimmerns oder Klappenersatz im Rahmen von invasiven Eingriffen den Verzicht auf ein postoperatives Bridging mit einem prä- und postoperativen Bridging mit Dalteparin (FRAGMIN).
- Die Studie findet keine signifikanten Nachteile bei Verzicht auf das postoperative Bridging, weist jedoch relevante methodische Probleme auf, die ihre Aussagekraft beeinträchtigen.
- **Unseres Erachtens bleiben die bisherigen Empfehlungen, bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern im Rahmen von Operationen oder invasiven Eingriffen – wenn denn eine Unterbrechung der Antikoagulation überhaupt notwendig ist – auf ein Bridging ganz zu verzichten, solange ihr CHADS2-Score unter 5 liegt und in den Vormonaten weder Schlaganfälle noch Embolien aufgetreten sind, von den Ergebnissen der PERIOP2-Studie unberührt.**
- Auch für Patienten unter Cumarinbehandlung wegen Klappenersatz bietet die Studie keine belastbaren Ergebnisse, sodass hier – falls eine Unterbrechung notwendig ist – ein prä- und postoperatives Bridging mit einem Heparin in therapeutischer Dosis erfolgen sollte.

Fazit:

Wir können aufgrund der BRIDGE-Studie in der Regel die Antikoagulation weiterführen und müssen nicht bridgen. Nur bei hohem Risiko und großem Eingriff sollte gebridged werden.