

Aus Forschung und Entwicklung

Die randomisierte kontrollierte OMEMI-Studie



Auswirkungen von Omega-3-Fettsäure-Präparaten bei älteren Patienten nach Myokardinfarkt

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten Studie mit älteren Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, führte die tägliche Gabe von 1,8 g Omega-3-Fettsäuren im Vergleich zu Placebo zu keiner Reduktion schwerwiegender vaskulärer Endpunkte und der Sterblichkeit. Unter den Omega-3-Fettsäuren kam es tendenziell zu einer vermehrten Häufigkeit von Vorhofflimmern.

In der Vergangenheit hatten einige epidemiologische Studien einen Zusammenhang zwischen hohem Fischkonsum und einer Reduktion vaskulärer Erkrankungen gezeigt. In der Folgezeit wurde dann eine Vielzahl von randomisierten Studien zum Einsatz von Omega-3-Fettsäuren sowohl in der Primär- wie in der Sekundärprävention durchgeführt. Diese Studien hatten allerdings sehr widersprüchliche Ergebnisse. Die American Heart Association empfiehlt trotzdem Omega-3-Fettsäuren in der Sekundärprävention bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Die vorliegende Studie untersuchte ältere Patienten, die gerade einen Myokardinfarkt überstanden hatten.

Studiendesign

Die Studie wurde mit der Hypothese durchgeführt, dass die tägliche Zugabe von 1,8 g Omega-3-ungesättigten Fettsäuren (PUFA) bei älteren Patienten, die einen Myokardinfarkt überlebt hatten, das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert.

Die Omega-3-Fettsäuren-Studie bei älteren Menschen mit Myokardinfarkt (OMEMI) war eine Investigator-initiierte, multizentrische, randomisierte klinische Studie, bei der 1,8 g Omega-3-Fettsäuren (930 mg Eicosapentaensäure und 660 mg Docosahexaensäure) mit Placebo (Maisöl) verglichen wurden.

Es handelte sich um 70- bis 82-jährige Patienten mit einem Herzinfarkt, der zwischen zwei und acht Wochen zurücklag (Tab. 1).

Der primäre Endpunkt war eine Kombination von nichttödlichem Myokardinfarkt, ungeplanter Revaskularisierung, Schlaganfall, Tod jedweder Ursache und Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb von zwei Jahren. Der sekundäre Endpunkt war neu aufgetretenes Vorhofflimmern. Der Sicherheitsendpunkt umfasste schwerwiegende Blutungen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1027 Patienten randomisiert. Das mittlere Alter betrug 75 Jahre, 294 Teilnehmer (29%)

Tab. 1. Studiendesign OMEMI [Kalstad et al. 2020]

| | |
|-----------------------|---|
| Indikation | Prävention nach Myokardinfarkt |
| Studientyp/Design | Randomisiert, doppelblind |
| Patienten | 1027 randomisiert |
| Intervention | <ul style="list-style-type: none"> ■ Omega-3-Fettsäuren 1,8 g/Tag ■ Placebo |
| Primärer Endpunkt | Kombination von nicht-tödlichem Myokardinfarkt, ungeplanter Revaskularisierung, Schlaganfall, Tod jedweder Ursache und Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb von zwei Jahren |
| Sponsor | Oslo University Hospital |
| Studienregisternummer | NCT 01841944 (ClinicalTrials.gov) |

waren weiblich und die mittleren Triglycerid-Serumspiegel betragen 111,4 g/dl. 86 % der Patienten erhielten eine duale Thrombozytenfunktionshemmung, und 18 % waren antikoaguliert, 96 % erhielten ein Statin und 72 % eine antihypertensive Therapie.

Beim primären Endpunkt zeigte sich zwischen den beiden Armen kein signifikanter Unterschied (Tab. 2). Schwerwiegende Blutungen traten bei 54 Patienten (10,7 %) und 56 Patienten (11,0 %) in der Omega-3-PUFA- bzw. Placebo-Gruppe auf (p = 0,87). In der Omega-3-PUFA-Gruppe kam es tendenziell häufiger zu neu auftretendem Vorhofflimmern.



Kommentar

Die vorliegende randomisierte Studie zeigt keinen Nutzen einer Supplementierung mit Ome-

Tab. 2. Studienergebnisse OMEMI [Kalstad et al. 2020]

| Endpunkt | Omega-3-PUFA | Placebo | |
|--|---------------------------|---------------------------|--|
| Primärer Endpunkt ¹ | 108 Patienten (21,4 %) | 102 Patienten (20,0 %) | HR 1,08; 95%-KI 0,82–1,41; p = 0,60 |
| Neu auftretendes Vorhofflimmern | 28 Patienten (7,2%) | 15 Patienten (4,0%) | HR 1,84; 95%-KI 0,98–3,45; p = 0,06 |
| Mittlere Veränderung der Eicosapentaensäure-Serumspiegel | + 87 % | – 13 % | |
| Mittlere Veränderung der Docosahexaensäure-Serumspiegel | + 16 % | – 8 % | |

¹Kombination von nichttödlichem Myokardinfarkt, ungeplanter Revaskularisierung, Schlaganfall, Tod jedweder Ursache und Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb von zwei Jahren. HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

ga-3-Fettsäuren bei älteren Patienten mit kurzzeitig zurückliegendem Myokardinfarkt. Als Nebenwirkung fand sich eine tendenziell erhöhte Rate an Vorhofflimmern. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu der REDUCE-IT-Studie.

In der REDUCE-IT-Studie erhielten 8179 Patienten mit Fettstoffwechselstörungen oder Diabetes mellitus entweder zweimal täglich 2 g Icosapent-Ethyl (gesamte Tagesdosis, 4 g) oder Placebo [1]. Den primären Endpunkt, die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall, koronarer Revaskularisierung oder instabiler Angina pectoris erreichten 17,2 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe, im Vergleich zu 22,0 %

der Patienten in der Placebo-Gruppe (HR 0,75). In der Verum-Gruppe trat signifikant häufiger Vorhofflimmern auf.

Bisher lagen die Ergebnisse von 14 randomisierten Studien zum Einsatz von Omega-3-Fettsäuren zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse vor. Eine Metaanalyse mit 127 477 Teilnehmern fand eine signifikante Risikoreduktion von Myokardinfarkten um 8 %, kardiovaskulärem Tod von 8 % und schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen von 5 % zugunsten der Omega-3-Fettsäuren [3]. Eine zweite Metaanalyse mit 125 763 Patienten verglich Studien, bei denen mehr oder weniger als 1 g Omega-3-Fettsäuren eingesetzt wurden. Diese Metaanalyse fand

einen therapeutischen Nutzen nur für die hohen Dosierungen von Omega-3-Fettsäuren für kardiovaskuläre Ereignisse [4]. Die jetzt aktuell publizierten Studien fanden allerdings keinen Nutzen der Omega-3-Fettsäuren [2, 5].

Es bleibt abzuwarten, welche Empfehlungen in den neuen Leitlinien zur Primär- und Sekundärprävention von Herzinfarkt und Schlaganfall ausgesprochen werden.

Quelle

Kalstad AA, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: A randomized controlled trial. *Circulation* 2020; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209.

Literatur

1. Bhatt DL, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22.
2. Bischoff-Ferrari HA, et al. Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: The DO-HEALTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1855–68.
3. Hu Y, et al. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: An updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127477 participants. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013543.
4. Lombardi M, et al. Impact of different doses of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a pairwise and network meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22:45.
5. Nicholls SJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020; doi: 10.1001/jama.2020.22258.



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin Dr. Maja Christ bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.



Therapiehinweise

Diabetes mellitus



SGLT2-Inhibitoren und kardiovaskuläre Ereignisse: Eine retrospektive Kohortenstudie in Kanada

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer großen Beobachtungsstudie mit mehr als 418 000 Patienten mit Diabetes mellitus führte die Therapie mit SGLT2-Inhibitoren im Vergleich zur Anwendung von DPP-4-Inhibitoren zu einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Studie erfolgte unter Alltagsbedingungen in der klinischen Praxis in Kanada.

D iabetes mellitus führt zu Gefäßschäden. Im Rahmen der Mikroangiopathie kommt es zu Nierenschäden sowie Schäden im Bereich der Retina. Makrovaskuläre Komplikationen umfassen das akute Koronarsyndrom, ischämische Schlaganfälle und die periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Durch die traditionellen Antidiabetika wie beispielsweise Metformin, Sulfonylharnstoffe, Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer (DPP4) oder Insulin wurden in Placebo-kontrollierten Studien vorwiegend mikrovaskuläre Komplikationen des Diabetes mellitus reduziert. Die Therapie des Diabetes mellitus mit diesen Medikamentengruppen führte leider nicht zu einer Reduktion von Herzinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärem Tod.

Die Substanzgruppe der Natriumglucose-Cotransporter-2-Hemmer (SGLT2) zeigte in einigen randomisierten Placebo-kontrollierten Studien auch eine signifikante Reduktion von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt, Schlag-

anfall und vaskulärem Tod. Die kanadische Arbeitsgruppe wollte untersuchen, ob sich diese Ergebnisse auch im klinischen Alltag reproduzieren lassen.

Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse (Tab. 1) verschiedener Datenbanken in Kanada. Diese umfassten Datenbanken des Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES), mit administrativen Gesundheitsdatenbanken aus sieben kanadischen Provinzen und dem Vereinigten Königreich in den Jahren 2013 bis 2018.

Erfasst wurden 209 867 neue Anwender eines SGLT2-Inhibitors und 209 867 Anwender eines DPP-4-Inhibitors. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 0,9 Jahre.

Der *primäre Endpunkt* waren schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE = Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod). Sekundäre Endpunkte waren die einzelnen Kom-

Tab. 1. Studiendesign [Filion et al. 2020]

| | |
|-----------------------|--|
| Indikation | Diabetes mellitus |
| Studientyp/Design | Retrospektive Kohortenstudie |
| Intervention | <ul style="list-style-type: none"> ■ SGLT2-Inhibitor (n = 209 867) ■ DPP-4-Inhibitor (209 867) |
| Primärer Endpunkt | Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläre Ereignis |
| Sponsor | Canadian Network for Observational Drug Effect Studies |
| Studienregisternummer | NCT 03939624 (ClinicalTrials.gov) |

ponenten von MACE, Herzinsuffizienz und die Gesamtmortalität.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt und 42 % waren Frauen. Der Diabetes mellitus bestand im Mittel seit 6,5 Jahren. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren eine Fettstoffwechselstörung mit 81 % und eine arterielle Hypertonie mit 52 %. 28 % der Patienten behandelten den Diabetes mellitus mit Insulin, 88 % mit Metformin und 52 % mit Sulfonylharnstoffen. Im Vergleich zu DPP-4-Inhibitoren war die Anwendung von SGLT2-Inhibitoren mit einem verringerten Risiko für MACE assoziiert.

Inzidenzrate pro 1000 Personenjahre:

- MACE: 11,4 vs. 16,5; Hazard-Ratio [HR] 0,76; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,69–0,84)
- Myokardinfarkt (5,1 vs. 6,4; HR 0,82; 95%-KI 0,70–0,96)
- Kardiovaskulärer Tod (3,9 vs. 7,7; HR 0,60; 95%-KI 0,54–0,67)
- Herzinsuffizienz (3,1 vs. 7,7; HR 0,43; 95%-KI 0,37–0,51)
- Gesamtmortalität (8,7 vs. 17,3; HR 0,60; 95%-KI 0,54–0,67)

SGLT2-Inhibitoren hatten einen Nutzen in Bezug auf ischämische Schlaganfälle, der knapp die Signifikanzgrenze verfehlte (2,6 vs. 3,5; HR 0,85; 95%-KI 0,72–1,01).

Die Ergebnisse für den Endpunkt MACE waren unter Canagliflozin (0,79; 0,66 bis 0,94), Dapagliflozin (0,73; 0,63 bis 0,85) und Empagliflozin (0,77; 0,68 bis 0,87) ähnlich.



Kommentar

Diese große Registerstudie aus Kanada und dem Vereinigten Königreich legt nahe, dass die Substanzgruppe der SGLT2-Hemmer bei der Behandlung des Diabetes mellitus den DPP4-Hemmern bezüglich

schwerwiegender vaskulärer Endpunkte überlegen ist. Die numerisch größten Unterschiede fanden sich für den kardiovaskulären Tod und die Herzinsuffizienz. Die Stärke der hier vorliegenden Studie ist die sehr große Patientenzahl. Die Patientencharakteristika und die Begleiterkrankungen waren ähnlich, da die Patienten nach dem Propensity-Matching-Prinzip ausgewählt wurden. Die Registeranalyse reproduziert auch die Ergebnisse großer Placebo-kontrollierter Studien. Eine Schwäche von Registerstudien ist, dass unentdeckte Einflussfaktoren eine Rolle spielen können. Im vorliegenden Fall ist ungeklärt, warum sich der behandelnde Arzt

jeweils dazu entschlossen hat, einen Patienten mit Diabetes mellitus von seiner bisherigen Therapie auf einen SGLT2-Hemmer umzustellen. Die neuesten Leitlinien berücksichtigen bereits die hier vorgestellten Ergebnisse. Bei Patienten mit Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz, aber auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Diabetes mellitus werden jetzt SGLT2-Hemmer empfohlen.

Quelle

Filion KB, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective cohort study. *BMJ* 2020;370:m3342.

Die SCORED-Studie



Sotagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus und eingeschränkter Nierenfunktion

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei 10584 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Nierenerkrankung reduzierte Sotagliflozin die Kombination aus Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen, Krankenhausaufenthalten bei Herzinsuffizienz und dringenden Arztbesuchen wegen Herzinsuffizienz. Unter Sotagliflozin kam es vermehrt zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie genitalen Pilzinfektionen, Volumenmangel oder diabetischer Ketoazidose.

Bei den Endpunkt-Studien zur Wirksamkeit von Natriumglucose-Cotransporter-2-(SGLT2-) Inhibitoren, die auch aus Sicherheitsgründen durchgeführt worden waren, fand sich eine signifikante Reduktion der Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz und der Sterblichkeit wegen Herzinsuffizienz. Dies ließ sich in der Folgezeit auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz *ohne* Diabetes

mellitus Typ 2 nachweisen. Weniger gut untersucht ist die Frage, wie sich diese Substanzgruppe auf die Nierenfunktion auswirkt.

Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische, doppelblinde Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus (HbA_{1c} ≥ 7 %) und chronischer Nierenerkrankung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 25 bis 60 ml pro Minute pro 1,73 m² Körperoberfläche) sowie erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufgenommen wurden. Die Koordinatoren randomisierten die Patienten im Verhältnis 1 : 1

Tab. 1. Studiendesign [Bhatt DL et al. 2020]

| | |
|-----------------------|--|
| Indikation | Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und eingeschränkter Nierenfunktion |
| Studientyp/Design | Randomisiert, doppelblind |
| Patienten | 10584 |
| Intervention | <ul style="list-style-type: none"> ■ Sotagliflozin ■ Placebo |
| Primärer Endpunkt | Gesamtzahl folgender Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ■ Tod durch kardiovaskuläre Ursachen ■ Krankenhausaufenthalt wegen einer Herzinsuffizienz ■ Dringender Arztkontakt wegen einer Herzinsuffizienz |
| Sponsor | Sanofi und Lexicon Pharmaceuticals |
| Studienregisternummer | NCT 03315143 (ClinicalTrials.gov) |

rationsrate 25 bis 60 ml pro Minute pro 1,73 m² Körperoberfläche) sowie erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufgenommen wurden. Die Koordinatoren randomisierten die Patienten im Verhältnis 1 : 1

zu 200 mg Sotagliflozin täglich oder Placebo.

Der *primäre Endpunkt* war die Gesamtzahl folgender Ereignisse: Tod durch kardiovaskuläre Ursachen sowie Krankenhausaufenthalt wegen einer Herzinsuffizienz und dringender Arztkontakt wegen einer Herzinsuffizienz.

Die Koordinatoren beendeten die Studie vorzeitig, da der Sponsor seine Unterstützung zurückzog.

Ergebnisse

In die Studie wurden 10 584 Patienten aufgenommen, von denen 5292 Sotagliflozin und 5292 Placebo erhielten (Tab. 1). Die mittlere Beobachtungszeit betrug 16 Monate. Die Patienten waren im Mittel 69 Jahre alt und 45 % waren Frauen.

- Der *primäre Endpunkt* trat mit einer Rate von 5,6 Ereignissen pro 100 Patientenjahre in der Sotagliflozin-Gruppe auf und mit 7,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahre unter Placebo (Hazard-Ratio [HR] 0,74; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,63–0,88; $p < 0,001$).
- Die Häufigkeit von Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen

pro 100 Patientenjahre betrug 2,2 unter Sotagliflozin und 2,4 unter Placebo (HR 0,90; 95%-KI 0,73–1,12; $p = 0,35$).

- Für den ursprünglichen koprimary Endpunkt des ersten Auftretens eines Todes durch kardiovaskuläre Ursachen, eines nicht tödlichen Myokardinfarkts oder eines nicht-tödlichen Schlaganfalls betrug die Hazard-Ratio 0,84 (95%-KI 0,72–0,99).
- Für den zweiten ursprünglichen koprimary Endpunkt des ersten Auftretens von Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz betrug die Hazard-Ratio 0,77 (95%-KI 0,66–0,91).

Sotagliflozin hatte keine Auswirkungen auf die Nierenfunktion. Durchfall, genitale Pilzinfektionen, Volumenmangel und diabetische Ketoazidose waren unter Sotagliflozin häufiger als unter Placebo.



Kommentar

Die Autoren dieser Studie untersuchten den potenziellen Nutzen von Sotagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ein-

geschränkter Nierenfunktion. Der primäre Endpunkt, bestehend aus den Ereignissen Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, Krankenhausaufenthalten wegen Herzinsuffizienz und dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz, wurde erreicht. Der alleinige Endpunkt Tod durch kardiovaskuläre Ursachen war allerdings zwischen Sotagliflozin und Placebo nicht unterschiedlich. Erstaunlich ist, warum bei einer Population von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht primär der Einfluss auf die Nierenfunktion untersucht wurde. Hier zeigte sich keine protektive Wirkung. Die Studie reiht sich aber in andere Studien mit SGLT2-Hemmern ein, die kardioprotektive Eigenschaften dieser Substanzgruppe bei Patienten mit Diabetes mellitus zeigen.

Quelle

Bhatt DL, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2030186.

Die SOLOIST-WHF-Studie



Sotagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer Herzinsuffizienz, die sich in letzter Zeit verschlechtert hatte, begannen die Ärzte vor oder kurz nach der Entlassung aus dem Krankenhaus eine Therapie mit Sotagliflozin. Sie führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikant niedrigeren Gesamtzahl an Ereignissen bestehend aus Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen sowie Krankenhausaufenthalten und dringenden Arztbesuchen wegen einer Herzinsuffizienz.

Natrium-Glucose-Kotransporter-2-(SGLT2-)Hemmer reduzieren bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 das Risiko eines Krankenhausaufenthalts wegen einer Herzinsuffizienz oder für Tod durch kardiovaskuläre Ursachen bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz. Allerdings sind Sicherheit und Wirksamkeit von SGLT2-Inhibitoren, wenn diese kurz nach einer Episode einer dekompensierten Herzinsuffizienz gegeben werden, bisher nicht untersucht worden.

Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische, doppelblinde Studie, in die

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen wurden, die kürzlich wegen einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz ins Krankenhaus eingeliefert worden waren (Tab. 1). Die Randomisierung erfolgte zwischen Sotagliflozin und Placebo. Der primäre Endpunkt war die Gesamtzahl folgender Ereignisse: Tod durch kardiovaskuläre Ursachen sowie Krankenhausaufenthalt und dringender Arztkontakt wegen einer Herzinsuffizienz. Es zählten das erste und die nachfolgenden Ereignisse. Die Koordinatoren beendeten die Studie vorzeitig, da der Sponsor seine Unterstützung zurückzog.

Ergebnisse

Im Rahmen der Studie wurden 1222 Patienten randomisiert, 608 in die Sotagliflozin-Gruppe und 614 in die Placebo-Gruppe. Die Behandlung erfolgte im Mittel über 9,0 Monate. Die Patienten waren im Durchschnitt 70 Jahre alt und 34 % waren Frauen. Der mediane HbA_{1c} betrug 7,2 %.

- Der primäre Endpunkt trat bei 600 Patienten auf, davon bei 245 in der Sotagliflozin-Gruppe und bei 355 in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht 51,0 % versus 76,3 % mit einer Hazard-Ratio (HR) von 0,67 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,52–0,85; p < 0,01).
- Die kardiovaskulär bedingte Sterberate betrug 10,6 % in der Sotagliflozin-Gruppe und 12,5 % in der Placebo-Gruppe (HR 0,84; 95%-KI 0,58–1,22).
- Die Rate der Todesfälle jeglicher Ursache betrug 13,5 % in der Sotagliflozin-Gruppe und 16,3 % in der Placebo-Gruppe (HR 0,82; 95%-KI 0,59–1,14).

Bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Diarrhöen häufiger unter Sotagliflozin als unter Placebo (6,1 % vs. 3,4 %), ebenso wie schwere Hypoglykämie (1,5 % vs. 0,3 %). Der Prozentsatz der Patienten mit arterieller Hypotonie betrug 6,0 % in der

Sotagliflozin-Gruppe und 4,6 % in der Placebo-Gruppe sowie 4,1 % bzw. 4,4 % für akutes Nierenversagen.



Kommentar

Die hier vorliegende Studie schloss eine ungewöhnliche Patientengruppe ein, nämlich Patienten mit Diabetes mellitus, die nach einem Krankenhausaufenthalt wegen einer Herzinsuffizienz entlassen wurden. Die Studie fand eine Überlegenheit von Sotagliflozin für die Todesfälle durch kardiovaskuläre Ursachen und Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz. Aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl war der isolierte Endpunkt Tod durch kardiovaskuläre Ursachen statistisch nicht unterschiedlich. Die Nebenwirkungen entsprechen denen, die für die Substanz bekannt sind. Dem Manuskript ist nicht zu entnehmen, warum der Sponsor die Studie vorzeitig beendet hat, und es wird auch nur unzureichend diskutiert, welche Auswirkungen die vorzeitige Beendigung der Studie auf das Studienergebnis hatte.

VERTIS-CV-Studie



Kardiovaskuläre Ereignisse unter Therapie des Diabetes mellitus mit Ertugliflozin

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten Studie bei 8246 Patienten mit Typ-2-Diabetes und arteriosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen war Ertugliflozin in Bezug auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und die Progression der Nierenschädigung nicht wirksamer als Placebo.

D iabetes mellitus führt zu schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder peripherer arterieller

Tab. 1. Studiendesign [Bhatt DL et al. 2020]

| | |
|-----------------------|---|
| Indikation | Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und sich kürzlich verschlechternder Herzinsuffizienz |
| Studientyp/Design | Randomisiert, doppelblind |
| Patienten | 1222 randomisiert |
| Intervention | ■ Sotagliflozin ■ Placebo |
| Primärer Endpunkt | Gesamtzahl folgender Ereignisse: ■ Tod durch kardiovaskuläre Ursachen ■ Krankenhausaufenthalt wegen einer Herzinsuffizienz ■ Dringender Arztkontakt wegen einer Herzinsuffizienz |
| Sponsor | Sanofi und Lexicon Pharmaceuticals |
| Studienregisternummer | NCT 03521934 (ClinicalTrials.gov) |

Quelle

Bhatt DL, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. N Engl J Med 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2030183.

Verschlusskrankheit. Im Rahmen der Mikroangiopathie kann es auch zu einer Herzinsuffizienz und zu einer progredienten Nierenschädigung

Tab. 1. Studiendesign VERTIS CV [Cannon et al. 2020]

| | |
|-----------------------|--|
| Indikation | Diabetes mellitus |
| Studientyp/Design | Randomisiert, doppelblind |
| Patienten | 8246 |
| Intervention | ■ Ertugliflozin (15/5 mg) ■ Placebo |
| Primärer Endpunkt | Kombination aus Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, nichttödlichen Myokardinfarkten, nichttödlichen Schlaganfällen |
| Sponsor | Merck Sharp & Dohme und Pfizer |
| Studienregisternummer | NCT 01986881 (ClinicalTrials.gov) |

kommen. Eine Reihe von SGLT2-Hemmern hat in randomisierten Studien gezeigt, dass diese Substanzen die Progredienz einer Herzinsuffizienz und von Nierenschäden verlangsamen können [1]. Ob dies auch für Ertugliflozin (Steglatro®) gilt, sollte jetzt in einer großen Placebo-kontrollierten Studie untersucht werden.

Studiendesign

In einer multizentrischen, doppelblinden Studie wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes und arteriosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach dem Zufallsprinzip mit 5 mg oder 15 mg Ertugliflozin oder Placebo behandelt (Tab. 1).

Der primäre Endpunkt war die Nichtunterlegenheit von Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Kombination aus Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, nichttödlichen Myokardinfarkten, nichttödlichen Schlaganfällen). Die Nichtunterlegenheitsspanne betrug 1,3 (obere Grenze eines 95,6%-Konfidenzintervalls der Hazard-Ratio für Ertugliflozin versus Placebo).

Der sekundäre Endpunkt war die Kombination von Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen oder Kran-

kenhausaufenthalte wegen Herzinsuffizienz.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 8246 Patienten randomisiert und im Mittel 3,5 Jahre nachverfolgt. Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt und der Diabetes mellitus bestand seit 13 Jahren. 76 % der Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung, 23 % einen Schlaganfall und 19 % eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. 24 % hatten eine Herzinsuffizienz.

Unter 8238 Patienten, die mindestens eine Dosis Ertugliflozin erhielten, trat bei 653 von 5493 Patienten in der Ertugliflozin-Gruppe ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis auf (11,9 %) und bei 327 von 2745 Patienten (11,9 %) in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,97; 95,6%-Konfidenzintervall [KI] 0,85–1,11; p < 0,001 für Nichtunterlegenheit).

Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder ein Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz trat bei 444 von 5499 Patienten (8,1 %) in der Ertugliflozin-Gruppe auf und bei 250 von 2747 Patienten (9,1 %) in der Placebo-Gruppe (HR 0,88; 95,8%-KI 0,75–1,03; p = 0,11 für Überlegenheit).

Die Hazard-Ratio für Tod durch kardiovaskuläre Ursachen betrug 0,92 (95,8%-KI 0,77–1,11) und für Tod durch renale Ursachen, Nierenersatztherapie oder Verdoppelung des Serumcreatininspiegels 0,81 (95,8%-KI 0,63–1,04).

Amputationen wurden bei 54 Patienten (2,0 %) durchgeführt, die die 5-mg-Dosis Ertugliflozin erhielten, und bei 57 Patienten (2,1 %) unter der 15-mg-Dosis, im Vergleich zu 45 Patienten (1,6 %), die Placebo erhielten.



Kommentar

Die Ergebnisse der VERTIS-CV-Studie waren eine Überraschung, da sich weder ein Einfluss von Ertu-

gliflozin auf kardiovaskuläre Endpunkte und die Herzinsuffizienz nachweisen ließ noch auf die Progression der Nierenschädigung. Warum diese Substanz weniger wirksam ist als Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin [1] kann im Moment nicht erklärt werden. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren allerdings ähnlich wie bei den Vergleichssubstanzen mit einem erhöhten Risiko für eine genitale Pilzinfektion oder eine Ketoazidose.

Quelle

Cannon CP, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020;383:1425–35.

Literatur

1. Filion KB, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective cohort study. BMJ 2020;370:m3342.



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff



Thrombozytenfunktionshemmung nach perkutaner Koronarintervention



Ticagrelor-Monotherapie versus Ticagrelor plus Acetylsalicylsäure bei Patienten ohne ST-Streckenhebungsinfarkt

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Die TWILIGHT-ACS-Studie zeigte bei Patienten mit oder ohne ST-Streckenhebungsinfarkt, dass eine Ticagrelor-Monotherapie jenseits des dritten Monats nach Stentimplantation mit einer geringeren Rate an schwerwiegenden Blutungsereignissen einhergeht verglichen mit einer Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure [1]. Eine vordefinierte Subgruppenanalyse zeigt dieses Ergebnis auch bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung.

Das akute Koronarsyndrom ist bedingt durch die Ruptur einer atherosklerotischen Plaque in einer Koronararterie mit Bildung eines Plättchenthrombus. Aufgrund dieses Pathomechanismus wurde bereits früh die Therapie und Rezidivprophylaxe mit Acetylsalicylsäure durchgeführt. In der Folgezeit zeigten dann mehrere Studien, dass die duale Thrombozytenfunktionshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) plus einem P2Y₁₂-Hemmer wie Clopidogrel oder Ticagrelor die Wirksamkeit bezüglich der Rezidiv-Ereignisse verbessert. Die Kombinationstherapie führte allerdings auch zu vermehrten Blutungskomplikationen. Akute Koronarsyndrome werden derzeit ganz überwiegend mit modernen Drug-eluting-Stents (DES) behandelt. Die Leitlinien empfehlen bei diesen Patienten nach Möglichkeit eine 6- bis 12-monatige duale Thrombozytenfunktionshemmung.

Die Autoren der TWILIGHT-ACS-Studie (Tab. 1) untersuchten 9006 Patienten mit perkutaner Koronarintervention. Diese erhielten nach drei Monaten entweder eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit Ticagrelor plus ASS oder eine Mono-

therapie mit Ticagrelor, über einen Gesamtzeitraum von einem Jahr. In einer prädefinierten Post-hoc-Analyse sollten jetzt die Ergebnisse für Patienten mit nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt ausgewertet werden.

Studiendesign

Es handelte sich um eine vordefinierte Subgruppenanalyse zur Wirksamkeit und zum Risiko von Ticagrelor plus ASS oder einer Ticagrelor-Monotherapie bei Hochrisikopatienten, die sich einer Koronarintervention mit DES unterzogen [1]. Nach drei Monaten dualer Thrombozytenfunktionshemmung (DAPT) mit Ticagrelor plus ASS wurden 7119 ereignisfreie Patienten doppelblind mit Ticagrelor plus Placebo versus Ticagrelor plus ASS über 12 Monate behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie waren Blutungen definiert nach dem Bleeding Academic Research Consortium (BARC) Typ 2, 3 oder 5. Der sekundäre Endpunkt war die Kombination aus Gesamtsterblichkeit, Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt und 25% waren Frauen.

Tab. 1. Studiendesign TWILIGHT ACS [Baber et al. 2020]

| | |
|-----------------------|---|
| Indikation | Thrombozytenfunktionshemmung nach Koronarintervention mit Drug-eluting-Stents |
| Studientyp/Design | Randomisiert, verblindet |
| Patienten | 9006 eingeschlossen in die Gesamtstudie |
| Intervention | 3 Monate nach Intervention: ■ Ticagrelor plus Acetylsalicylsäure ■ Acetylsalicylsäure |
| Primärer Endpunkt | Blutungen definiert nach dem Bleeding Academic Research Consortium (BARC) Typ 2, 3 oder 5 |
| Sponsor | Icahn School of Medicine at Mount Sinai |
| Studienregisternummer | NCT 02270242 (ClinicalTrials.gov) |

Bei 35 % der Patienten bestand ein Diabetes mellitus und bei 67 % eine arterielle Hypertonie, 25 % hatten bereits in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt erlitten. Bei 15 % bestand eine Einschränkung der Nierenfunktion.

Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (n = 4614) reduzierte eine Ticagrelor-Monotherapie die BARC-2-, -3- oder -5-Blutungen um 53 % (3,6 % vs. 7,6 %; Hazard Ratio [HR] 0,47; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,36–0,61; p < 0,001). Die Häufigkeit von Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall war bei Patienten mit ST-Streckenhebung (4,3 % vs. 4,4 %; HR 0,97; 95%-KI 0,74–1,28; p = 0,84) und ohne St-Streckenhebung (3,1 % vs. 3,2 %; HR 0,96; 95%-KI 0,61–1,49; p = 0,85) ähnlich.



Kommentar

Die Frage, wie lange eine duale Thrombozytenfunktionshemmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Drug-eluting-

Stents durchgeführt werden sollte, ist eine Balance zwischen befürchteten schwerwiegenden Blutungskomplikationen und der Risikoreduktion für eine Stentthrombose oder vaskuläre Ereignisse. Nach drei Monaten ist üblicherweise die Endotheliasierung der Stents abgeschlossen, sodass ab diesem Zeitpunkt auch eine Monotherapie mit Ticagrelor möglich wäre. Die Zahl der Patienten in der Subgruppenanalyse der TWILIGHT-Studie war relativ klein, verglichen mit an-

deren großen Studien. Die Schlussfolgerung für den klinischen Alltag wäre wahrscheinlich, dass bei Patienten, bei denen vaskuläre Risikofaktoren bestehen, die sich schlecht beeinflussen lassen, die duale Hemmung über 6 bis 12 Monate fortgeführt werden sollte. Bei Patienten, bei denen die Risikofaktoren gut behandelt werden können und bei denen möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, kann die duale Hemmung nach drei Monaten beendet werden.

Quelle

Baber U, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS. Eur Heart J 2020;41:3533–45.

Literatur

- Mehran R, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. N Engl J Med 2019;381:2032–42.

Die randomisierte, offene ALPHEUS-Studie



Ticagrelor versus Clopidogrel bei elektiven perkutanen Koronarinterventionen

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten Studie wurden Patienten 30 Tage vor, während und 30 Tage nach einer geplanten elektiven perkutanen Koronarintervention entweder mit Ticagrelor oder Clopidogrel vorbehandelt. Myokardinfarkte und größere Myokardnekrosen waren in beiden Behandlungsarmen gleich häufig. Unter Ticagrelor kam es allerdings häufiger zu nicht schwerwiegenden Blutungskomplikationen.

Der Nutzen von Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure ist bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und einer perkutanen Koronarintervention (PCI) mit Stenting gut belegt. Die Komplikationsrate nach elektiver Koronarintervention ist allerdings weniger gut untersucht. Hier sind die häufigsten Komplikationen ein akuter Myokardinfarkt, eine Myokardnekrose oder eine Stentthrombose.

Das Ziel der ALPHEUS-Studie war es, zu untersuchen, ob Ticagrelor periprozedurale myokardiale Nekrosen

bei solchen Patienten im Vergleich zu Clopidogrel reduziert.

Studiendesign

Die ALPHEUS-Studie (Tab. 1), eine randomisierte, offene Phase-IIIb-Studie, wurde in 49 Krankenhäusern in Frankreich und der Tschechischen Republik durchgeführt [1]. Eingeschlossen wurden Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung mit der Indikation für eine perkutane Koronarintervention.

Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip entweder mit Ticagrelor (Loading-Dose 180 mg, danach

Tab. 1. Studiendesign [Silvain et al. 2020]

| | |
|-----------------------|---|
| Indikation | Elektive perkutane Koronarintervention |
| Studientyp/Design | Randomisiert, open Label |
| Patienten | 1910 randomisiert |
| Intervention | <ul style="list-style-type: none"> ■ Ticagrelor ■ Clopidogrel |
| Primärer Endpunkt | Myokardinfarkt oder signifikante Myokardnekrose |
| Sponsor | ACTION Study Group und AstraZeneca |
| Studienregisternummer | NCT 02617290 (ClinicalTrials.gov) |

90 mg zweimal täglich für 30 Tage) oder Clopidogrel (Loading-Dose 300 bis 600 mg, danach 75 mg täglich für 30 Tage) behandelt.

Der primäre Studienendpunkt war die Kombination aus den Ereignissen *Myokardinfarkt* und *signifikante Myokardnekrose*, definiert als eine Erhöhung des Troponins > 5-mal der oberen Normgrenze.

Der primäre Sicherheitsendpunkt umfasste schwerwiegende Blutungen innerhalb von 48 Stunden nach der PCI.

Ergebnisse

Zwischen Januar 2017 und Mai 2020 wurden 1910 Patienten randomisiert,

956 in die Ticagrelor-Gruppe und 954 in die Clopidogrel-Gruppe. 15 Patienten wurden aus der Ticagrelor-Gruppe und 12 aus der Clopidogrel-Gruppe ausgeschlossen. Die Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt und 80 % waren Männer. 37 % hatten bereits zuvor eine PCI erhalten. Fast alle Patienten waren mit Acetylsalicylsäure vorbehandelt.

Nach 48 Stunden wurde der primäre Endpunkt bei 334/941 Patienten (35 %) in der Ticagrelor-Gruppe und 341/942 Patienten (36 %) in der Clopidogrel-Gruppe erreicht (Odds-Ratio [OR] 0,97; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,80–1,17; $p = 0,75$).

Die schwerwiegenden Blutungskomplikationen unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen.

Kleinere Blutungsereignisse wurden innerhalb von 30 Tagen unter Ticagrelor häufiger beobachtet als unter Clopidogrel (105 [11 %] von 941 Patienten in der Ticagrelor-Gruppe gegenüber 71 [8 %] von 942 Patienten in der Clopidogrel-Gruppe; OR 1,54; 95%-KI 1,12–2,11; $p = 0,0070$).



Kommentar

Die vorliegende Studie war mit der Hypothese durchgeführt worden, dass Ticagrelor bei Koronarinterventionen, die elektiv durchgeführt werden, seltener zu Myokardinfarkten oder Myokardnekrosen führt als Clopidogrel. Grundlage dieser Annahme ist die Tatsache, dass Ticagrelor ein potenterer Thrombozytenfunktionshemmer ist als Clopi-

dogrel. Die Hypothese hat sich nicht bestätigt. Clopidogrel war genauso wirksam wie Ticagrelor. Da es unter Ticagrelor vermehrt zu kleineren Blutungskomplikationen kam, sollte bei Patienten, die sich einer elektiven Koronarintervention unterziehen, Clopidogrel eingesetzt werden.

Quelle

Silvain J, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elective percutaneous coronary intervention (ALPHEUS): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2020; doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32236-4.

Literatur

1. Silvain J, et al. Blunting periprocedural myocardial necrosis: Rationale and design of the randomized ALPHEUS study. *Am Heart J* 2020;225:27–37.

Die RIVER-Studie



Rivaroxaban bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer biologischen Mitralklappe

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer biologischen Mitralklappe war Rivaroxaban hinsichtlich der mittleren Zeit bis zu Tod, kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, systemische Embolie, Klappenthrombose oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz oder Blutungen über einen Zeitraum von 12 Monaten ähnlich wirksam wie Warfarin.

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko. Dieses Risiko ist noch höher, wenn gleichzeitig eine Erkrankung der Herzklappen vorliegt. Die RE-ALIGN-Studie hatte bei Patienten mit Vorhofflimmern und *mechanischen* Herzklappen eindeutig gezeigt, dass eine Therapie mit einer

hohen Dosis von Dabigatran einer Therapie mit Warfarin unterlegen ist und ein erhöhtes Blutungsrisiko hat [1].

Bei Patienten mit *biologischen* Klappen (Bioprothesen) wird derzeit empfohlen, für vier bis acht Wochen nach der Klappenoperation Warfarin einzusetzen und dann gegebenenfalls

auf ein direktes orales Antikoagulant (DOAK) umzustellen. Die dazu vorhandenen Daten stützen sich allerdings auf Register- oder Beobachtungsstudien, aber nicht auf eine randomisierte Studie.

Studiendesign

In der randomisierten RIVER-Studie (Tab. 1) wurde Rivaroxaban (20 mg einmal täglich) mit dosisangepasstem Warfarin (Ziel-INR 2,0 bis 3,0) bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer biologischen Mitralklappe verglichen.

Der *primäre Endpunkt* war die Kombination von Tod, kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, systemische Embolie, Klappenthrombose oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz, oder Blutungen innerhalb von 12 Monaten.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1005 Patienten an 49 Standorten in Brasilien in die

Tab. 1. Studiendesign RIVER
[Guimarães et al. 2020]

| | |
|-----------------------|--|
| Indikation | Antikoagulation bei Vorhofflimmern nach Klappenoperation mit Bioprothese |
| Studientyp/Design | Randomisiert, open Label |
| Patienten | 1005 |
| Intervention | ■ Rivaroxaban ■ Warfarin |
| Primärer Endpunkt | Kombination von Tod und kardiovaskulären Ereignissen |
| Sponsor | PROADI-SUS und Bayer |
| Studienregisternummer | NCT 02303795 (ClinicalTrials.gov) |

Studie aufgenommen. Die Patienten waren im Mittel 59 Jahre alt und 60 % waren Frauen. Bei den meisten Patienten erfolgte der Studieneinschluss mehr als drei Monate nach der Klappenoperation. Der *primäre Endpunkt* trat im Mittel nach 347,5 Tagen in der Rivaroxaban-Gruppe und 340,1 Tagen in der War-

farin-Gruppe auf. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder thromboembolische Ereignisse traten bei 17 Patienten (3,4 %) in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 26 (5,1 %) in der Warfarin-Gruppe auf (Hazard-Ratio [HR] 0,65; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,35–1,20). Die Inzidenz von Schlaganfällen betrug in der Rivaroxaban-Gruppe 0,6 % und 2,4 % in der Warfarin-Gruppe (HR 0,25; 95%-KI 0,07–0,88). Schwerwiegende Blutungen traten bei sieben Patienten (1,4 %) in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 13 (2,6 %) in die Warfarin-Gruppe auf (HR 0,54; 95%-KI 0,21–1,35). Die Häufigkeit anderer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich.



Kommentar

Die RIVER-Studie beantwortet eine wichtige klinische Frage, nämlich ob ein DOAK wie Rivaroxaban bei Patienten mit Vorhoffl-

flimmern und biologischen Mitralklappen genauso wirksam und sicher ist wie eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Dies war in der vorliegenden Studie der Fall. Tendenziell war Rivaroxaban sogar besser wirksam als Warfarin. Der Unterschied war allerdings, bedingt durch die relativ kleine Fallzahl, statistisch nicht signifikant. Rivaroxaban ist damit eine wirksame und sinnvolle Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer biologischen Mitralklappe.

Quelle

Guimarães HP, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2029603.

Literatur

1. Eikelboom JW, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206–14.

Direkte orale Antikoagulanzen



Unterdosierung erhöht Sterblichkeit bei Patienten mit Vorhofflimmern

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Im GARFIELD-AF-Register mit 34 926 Patienten mit Vorhofflimmern erhielten die meisten Patienten (72,9 %) die empfohlenen DOAK-Dosierungen je nach länderspezifischen Empfehlungen oder Zulassungstexten. Die Verschreibung niedrigerer Dosierungen bei Patienten, die die Kriterien für eine Dosisreduktion nicht erfüllten, war mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, vor allem für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, verbunden.

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein sehr hohes Risiko für ischämische Schlaganfälle und sys-

temische Embolien. Dieses Risiko kann durch eine orale Antikoagulation deutlich reduziert werden. In

Deutschland werden dazu weitestgehend direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) eingesetzt. Die empfohlenen Dosen für DOAK zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie orientieren sich bei Patienten mit Vorhofflimmern an den Ergebnissen der randomisierten Studien und den jeweiligen Zulassungstexten. Für die einzelnen DOAK gibt es Kriterien, nach denen die Standarddosis reduziert werden soll. Dies sind im Einzelfall Alter, geringes Körpergewicht, eingeschränkte Nierenfunktion und für einige der DOAK Interaktionen mit anderen Arzneimitteln. Ein nicht unerheblicher Teil von Patienten mit Vorhofflimmern wird allerdings, ohne die Kriterien für eine Dosisreduktion zu erfüllen, mit einer niedrigeren Dosis eines DOAK behandelt. Daher

sollte in einem großen Register untersucht werden, welche Auswirkungen dieses Verschreibungsverhalten auf die Mortalität von Patienten mit Vorhofflimmern hat.

Studiendesign

In das prospektive GARFIELD-AF-Register (Global anticoagulant register im FIELD-AF) wurden 34 926 Patienten mit Vorhofflimmern aufgenommen. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 2013 und 2016. 10 426 Patienten erhielten ein DOAK. Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel zwischen 70 und 77 Jahre alt. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus.

Die Mehrheit der Patienten (72,9 %) erhielt die empfohlene Dosierung, 23,2 % waren unterdosiert und 3,8 % erhielten eine zu hohe Dosis des DOAK.

- Die nicht empfohlene Dosierung (*Unterdosierung und Überdosierung kombiniert*) war im Vergleich zur empfohlenen DOAK-Dosierung mit einem höheren Mortalitätsrisi-

ko verbunden (Hazard-Ratio [HR] 1,24; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,04 bis 1,48)

- *Unterdosierung*: HR 1,25 (95%-KI 1,04–1,50)
- *Überdosierung*: HR 1,19 (95%-KI 0,83–1,71)

Die Todesfälle waren durch kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt bedingt.

Die Risiken für Schlaganfälle und systemische Embolien sowie schwere Blutungen waren nicht signifikant unterschiedlich, unabhängig von der Höhe der Dosierung. Ein nicht signifikanter Trend zu einem höheren Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien (HR 1,51; 95%-KI 0,79–2,91) und für schwerwiegende Blutungen (HR 1,29; 95%-KI 0,59–2,78) wurde bei Patienten mit einer zu hohen Dosis des DOAK beobachtet.



Kommentar

Diese große internationale Registerstudie zeigt, dass für die verschiedenen DOAK ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten eine zu niedrige Dosis erhält, ohne entsprechende klinische Kriterien zu erfüllen. Dieser Prozentsatz betrug für Rivaroxaban 21,1 %, für Apixaban 28,7 %, für Dabigatran

15,8 % und für Edoxaban 55,9 %. Am häufigsten wurde eine inadäquate Dosisreduktion in asiatischen Ländern beobachtet, was daran liegt, dass für Menschen asiatischer Herkunft ein erhöhtes Blutungsrisiko für Vitamin-K-Antagonisten bekannt ist. Dies wird offenbar von den verschreibenden Ärzten dann auf die Anwendung von DOAK übertragen. Innerhalb der untersuchten europäischen Länder führte Deutschland die Rangliste der Länder an, bei denen häufig eine nicht adäquate niedrige Dosis von DOAK verschrieben wird. In Deutschland sind dies 30 % der Patienten mit Vorhofflimmern verglichen mit 10 % bei Patienten im Vereinigten Königreich. Die Verschreibung niedrigerer Dosen von DOAK ist psychologisch verständlich, da verschreibende Ärzte die Erfahrung gemacht haben, dass sie im Fall einer Blutungskomplikation durch das DOAK für diese Komplikation verantwortlich gemacht werden. Daher versuchen sie, primär diese Komplikation zu vermeiden.

Quelle

Camm AJ, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving nonrecommended doses of direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1425–36.

Internationale Polycap-3-Studie



Prävention vaskulärer Ereignisse mit einer Polypille

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Die kombinierte Behandlung mit einer Polypille plus Acetylsalicylsäure führte in der TIPS-3-Studie zu einer geringeren Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen als Placebo bei Teilnehmern ohne Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die ein mittleres kardiovaskuläres Risiko hatten.

Es ist unstrittig, dass die Behandlung einer arteriellen Hypertonie und die Gabe von Statinen bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen das Risiko vaskulärer Erkrankungen reduziert. Die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) in der Primärprävention vaskulärer Ereignisse ist dagegen umstritten, nachdem in den letzten Jahren mehrere große Placebo-kontrollierte Studien keinen Nutzen der Acetylsalicylsäure nachweisen konnten.

Ein Problem bei der Therapie von Erkrankungen, die zu einem erhöhten

Tab. 1. Studiendesign TIPS-3 [Yusuf S et al. 2020]

| | |
|-----------------------|--|
| Indikation | Primärprävention bei Patienten mit erhöhtem INTERHEART-Risiko-Score |
| Studientyp/Design | Randomisiert, doppelblind, faktorielles 2 × 2 × 2-Design |
| Intervention | <ul style="list-style-type: none"> ■ Polypille + ASS (n = 1429) ■ Polypille + Placebo (n = 1432) ■ ASS + Placebo (n = 1431) ■ Placebo + Placebo (n = 1421) |
| Sponsor | Wellcome Trust und andere |
| Studienregisternummer | NCT 01646437 (ClinicalTrials.gov) |

ASS: Acetylsalicylsäure

Risiko für vaskuläre Erkrankungen führen, ist die Compliance. Diese hängt unter anderem davon ab, wie viele verschiedene Medikamente pro Tag eingenommen werden müssen. Deshalb wurde vorgeschlagen, in einer Polypille mehrere Antihypertensiva, ein Statin und gegebenenfalls Acetylsalicylsäure zu kombinieren. Die Polypille hätte auch besondere Vorteile in Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen, da sie sehr preiswert hergestellt werden kann.

Studiendesign

Die TIPS-3-Studie (The International Polycap Study 3) verwendete ein faktorielles 2 × 2 × 2-Design (Tab. 1). Die Teilnehmer hatten keine Herz-Kreislauf-Erkrankung, aber einen erhöhten INTERHEART-Risiko-Score. Die Personen erhielten entweder eine Polypille, die 40 mg Simvastatin, 100 mg Atenolol, 25 mg Hydrochlorothiazid und 10 mg Ramipril enthielt, oder Placebo. Für den zweiten Vergleich wurden die Patienten zu Acetylsalicylsäure (75 mg) oder Placebo randomisiert. Die dritte Randomisierung diente dem Vergleich von

Vitamin D und Placebo. Diesen analysierten die Autoren jedoch nicht in der vorliegenden Publikation. Daraus ergaben sich vier Gruppen (Tab. 1). Der primäre Endpunkt für die Vergleiche *Polypille vs. Placebo* und *Polypille + ASS vs. Placebo* war die Kombination aus Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzstillstand, Herzinsuffizienz oder die Notwendigkeit einer Revascularisierung durch Stenting oder eine Operation.

Für den Vergleich *ASS vs. Placebo* war der primäre Endpunkt Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 5713 Teilnehmer randomisiert. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 4,6 Jahre. Die Studienteilnehmer waren im Mittel 64 Jahre alt und 53 % waren Frauen. Die Teilnehmer kamen überwiegend aus Ländern mit mittleren und niedrigeren Einkommen. 83 % der Teilnehmer hatten eine arterielle Hypertonie und 10 % nahm bereits Antihypertensiva ein.

- Die Polypille führte im Vergleich zu Placebo (*Polypille vs. Placebo*) zu einer Erniedrigung des LDL-Cholesterins um 19 mg/dl und des systolischen Blutdrucks um 5,8 mm Hg.
- Der primäre Endpunkt trat bei 126 Teilnehmern auf (4,4 %), die die Polypille erhielten und bei 157 (5,5 %) in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,79; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,63–1,00).
- Der primäre Endpunkt für den Acetylsalicylsäure-Vergleich (*ASS vs. Placebo*) trat bei 116 Teilnehmern (4,1 %) in der Acetylsalicylsäure-Gruppe auf und bei 134 (4,7 %) Teilnehmern in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,86; 95%-KI 0,67–1,10).
- Der primäre Endpunkt für den Polypille-plus-Acetylsalicylsäure-

Vergleich (*Polypille + ASS vs. Placebo*) trat bei 59 Teilnehmern (4,1 %) in der Gruppe mit kombinierter Behandlung auf und bei 83 (5,8 %) Teilnehmern in der Gruppe mit doppeltem Placebo (HR 0,69; 95%-KI 0,50–0,97).

Eine arterielle Hypotonie oder Schwindel war in den Gruppen, die die Polypille erhielten, höher als in ihren jeweiligen Placebo-Gruppen. Es gab keine Unterschiede bei den schwerwiegenden Blutungen.



Kommentar

Die randomisierte Studie zum Einsatz einer Polypille bei Personen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, aber ohne manifesten Herzinfarkt oder Schlaganfall, zeigt eine Überlegenheit der Polypille gegenüber Placebo. Die Polypille enthielt drei Antihypertensiva in niedriger Dosierung. Die Begründung ist hier, dass die Verträglichkeit besser ist, wenn drei Antihypertensiva in niedriger Dosis gegeben werden als ein Antihypertensivum in hoher Dosis. Die Therapie mit den Antihypertensiva führte zu einer signifikanten Reduktion des systolischen Blutdrucks und die Therapie mit Simvastatin zu einem signifikanten Rückgang des LDL-Cholesterols. Die Zugabe von Acetylsalicylsäure erhöhte den therapeutischen Nutzen nicht. Bemerkenswert ist allerdings, dass die niedrige Dosis von 75 mg Acetylsalicylsäure das Blutungsrisiko nicht erhöhte. Die Polypille ist in Zukunft sicher eine wichtige therapeutische Option in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen, in denen es schwierig ist, mehrere Medikamente zeitgleich zu erhalten. Ob sich die Polypille auch in Europa durchsetzt, kann im Moment nicht beurteilt werden.

Quelle

Yusuf S, et al. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2028220.