

Dies entspricht einem Odds-Ratio von 1,62 für Warfarin und von 1,21 für NOAK. Das Risiko der Sterblichkeit im Krankenhaus war für NOAK signifikant geringer als für Blutungen unter Warfarin. Die Sterblichkeit war auch bei Patienten, die eine duale Plättchenhemmung erhielten, höher als bei Patienten mit einer Monotherapie.

Kommentar

Diese sehr große Registerstudie legt nahe, dass die Sterblichkeit durch NOAK-induzierte intrazerebrale

Blutungen etwas geringer ist als bei Blutungen, die unter Warfarin eintreten. Die Ergebnisse unterscheiden sich von den Ergebnissen der großen randomisierten Studien, wobei in dem Register die Zahl der intrazerebralen Blutungen ungleich größer war als in den randomisierten Studien; die Patienten waren sehr wahrscheinlich im Mittel auch älter und kränker. Die Ergebnisse wären neben der Tatsache, dass es unter NOAK zu einer Halbierung der Häufigkeit intrazerebraler Blutungen kommt, ein weiteres Argument, NOAK anstelle von Warfarin in

der Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern einzusetzen. Darüber hinaus gibt es im Moment schon für Dabigatran ein Gegenmittel in Form von Idarucizumab und in absehbarer Zeit für die Faktor-Xa-Hemmer in Form von Andexanet alfa.

Quelle

Inohara T, et al Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-vitamin K antagonist vs vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality. JAMA 2018;319:463–73.

Prävention

Herzinfarktrisiko bei labordiagnostisch nachgewiesener Influenza erhöht

Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Die Influenza steht seit längerer Zeit im Verdacht, das Risiko für einen akuten Myokardinfarkt zu erhöhen. Forscher haben diese Hypothese überprüft und in einer Studie das Vorliegen eines direkten Zusammenhangs untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine labordiagnostisch nachgewiesene Influenza das Risiko eines Herzinfarkts erhöht. Auch andere respiratorische Infektionen erhöhen das Herzinfarktrisiko.

Infektionen begünstigen bei kardiovaskulär erkrankten Patienten das Auftreten eines akuten Myokardinfarkts. Die mutmaßlichen Ursachen für diesen Zusammenhang sind vielfältig. Infektionen schaffen ein prothrombotisches Milieu, sind von einer akuten inflammatorischen Reaktion begleitet und sorgen für einen erhöhten Stoffwechselbedarf und Sauerstoffverbrauch, der Ischämien begünstigt.

Nachdem ein Zusammenhang zwischen respiratorischen Infektionen und akutem Myokardinfarkt bereits seit geraumer Zeit postuliert wird,

haben sich Forscher explizit der Untersuchung der Influenza als Risikofaktor für ein kardiales Ereignis gewidmet. Denn einer Influenza kann durch eine Schutzimpfung wirksam vorgebeugt werden. Die Herausstellung eines direkten Zusammenhangs der beiden Erkrankungen könnte demnach die Compliance insbesondere von Risikopatienten erhöhen.

Studiendesign

Die Wissenschaftler um Dr. Jeffrey Kwong von der Universität Toronto/Kanada wählten als statistische Me-

thode für ihre Studie das Self-Controlled-Case-Series-(SCCS-)Design, die Variante einer Fall-Kontroll-Studie. Bei diesem Studiendesign werden keine separaten Kontrollen benötigt und potenzielle zeitunabhängige Störfaktoren haben keinen Einfluss auf das Ergebnis. Als Indexdatum für die Expositionsdauer wurde der Tag des Erregernachweises festgelegt. Der Beobachtungszeitraum umfasste die Periode von einem Jahr vor und einem Jahr nach dem Indexdatum. Als „vulnerable Phase“ wurde der Zeitraum von sieben Tagen nach dem Indexdatum definiert. Als „Kontrollphase“ galt der gesamte verbleibende Zeitraum während der festgesetzten Beobachtungsperiode, das heißt die 52 Wochen vor und 51 Wochen nach dem Indexdatum. Geschätzt wurde die Inzidenz eines akuten Myokardinfarkts während der „vulnerablen Phase“ verglichen mit jener während der „Kontrollphase“. Zusätzlich wurden Schätzungen für verschieden lang bemessene „kritische Phasen“ angestellt, um eine Aussage zum besonders risikobehafteten Zeitraum der Exposition treffen zu können.

Tab. 1. Studiendesign [nach Kwong et al. 2018]

Erkrankung	Influenza
Studienziel	Influenza als Risikofaktor für das Auftreten eines akuten Myokardinfarkts
Studientyp	SCCS (Self-Controlled-Case-Series)
Eingeschlossene Patienten	364 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, der in einem Zeitraum von einem Jahr vor oder nach laborchemisch bestätigter Diagnose einer Influenza aufgetreten war
Primäre Endpunkte	Zusammenhang zwischen Influenza (laborchemisch nachgewiesen) und der Inzidenz eines akuten Myokardinfarkts
Sekundäre Endpunkte	Zusammenhang zwischen der Infektion durch andere respiratorische Viren als Influenza und Atemwegserkrankungen ohne Erregernachweis und der Inzidenz eines akuten Myokardinfarkts
Sponsor	Canadian Institutes of Health Research, Public Health Ontario, Institute for Clinical Evaluative Sciences

Eingeschlossene Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden alle gesetzlich versicherten Bürger Ontarios, die folgende Kriterien aufwiesen:

- Vorliegender Labortest zum Nachweis eines oder mehrerer respiratorischer Viren im Zeitraum vom 01.05.2009 bis 31.05.2014
- Alter ≥ 35 Jahre zum Zeitpunkt des Labortests Stationäre Behandlung aufgrund eines akuten Myokardinfarkts (Diagnose gemäß ICD-10) im Zeitraum vom 01.05.2008 bis 31.05.2015

Das mediane Alter der eingeschlossenen Teilnehmer betrug 77 Jahre, 48 % der Teilnehmer waren weiblich, 24 % waren bereits in der Vergangenheit aufgrund eines akuten Myokardinfarkts behandelt worden, viele der Teilnehmer wiesen ein kardiovaskuläres Risikoprofil auf und 31 % waren gegen Influenza geimpft. Die meisten Influenza-Erkrankungen waren einer Infektion mit dem Influenzavirus Typ A geschuldet (82 %). Die Daten wurden vom öffentlichen Gesundheitswesen in Ontario bereitgestellt.

Risiko sechsfach erhöht

20/364 Patienten erlitten während der vulnerablen Phase einen Herzinfarkt, 344/364 Patienten während der Kontrollphase. Dies entspricht

einer Ereignisrate in der vulnerablen Phase von 20 Fällen/Woche im Vergleich zu 3,3 Fällen/Woche für den Rest des Beobachtungszeitraums. Damit ergibt sich eine Inzidenzrate von 6,05 für die vulnerable Phase (95%-Konfidenzintervall [KI] 3,86–9,5).

Zur näheren Untersuchung der kritischen Phasen wurden die Daten für unterschiedliche Zeiträume nach Exposition erhoben. Die Inzidenzraten waren deutlich höher für Tag 1 bis 3 (6,3; 95%-KI 3,25–12,22) und Tag 4 bis 7 nach dem Indexdatum (5,78; 95%-KI 3,17–10,53). Für die späteren Zeiträume von Tag 8 bis 14 und Tag 15 bis 28 konnte kein signifikanter Anstieg der Inzidenz mehr nachgewiesen werden (0,6; 95%-KI 0,15–2,41 und 0,75; 95%-KI 0,31–1,81).

Neben der Influenza gingen auch andere respiratorische Infekte wie RSV-Infektionen (respiratory syncytial virus) mit einem erhöhten Risiko für einen akuten Myokardinfarkt einher. Jedoch war die errechnete Inzidenzrate für RSV mit 3,51 (95%-KI 1,11–11,12) geringer als bei der Influenza. Für andere Viren betrug die errechnete Inzidenzrate 2,77 (95%-KI 1,23–6,24) und selbst bei einem negativen Labortest war das Herzinfarktrisiko erhöht (3,3; 95%-KI 1,9–5,73).

Über 65-Jährige besonders gefährdet

Eine besonders hohe Inzidenzrate wurde für Menschen über 65 Jahre festgestellt (7,31; 95%-KI 4,53–11,79), hingegen ohne signifikanten Unterschied in Bezug auf die Gruppe unter 65-Jähriger (2,38; 95%-KI 0,59–9,66; $p = 0,14$). Auch die höhere Inzidenzrate für eine Infektion mit Influenza B (10,11; 95%-KI 4,37–23,38) war nicht signifikant im Vergleich zur Infektion mit Influenza A (5,17; 95%-KI 3,02–8,84; $p = 0,19$).

Das erhöhte Risiko für einen akuten Myokardinfarkt war unabhängig vom Impfstatus und vom Zustand nach vorangegangenem Myokardinfarkt.

Fazit

Die Studienergebnisse zeigen ein erhöhtes Risiko für einen akuten Myokardinfarkt innerhalb der ersten sieben Tage nach einer labordiagnostisch nachgewiesenen Influenza. Ebenso wurde eine erhöhte Inzidenzrate nach Infektion mit anderen viralen Erregern der Atemwege nachgewiesen. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Influenza als beispielhaft für den kardial gefährdenden Einfluss von respiratorischen Infektionskrankheiten im Allgemeinen gelten kann, wie man ihn schon in der Vergangenheit vermutet hat. Ebenso wurde bereits in vorangegangenen Untersuchungen festgestellt, dass ein konsequent umgesetzter Impfschutz durch Verhinderung einer Influenza-Infektion indirekt das Infarktrisiko senkt.

Die Leitlinien tragen dem bestehenden Zusammenhang zwischen Influenza-Infektion und kardiovaskulärem Risiko bereits Rechnung, indem sie für über 65-Jährige die jährliche Influenza-Impfung empfehlen. Angesichts der vorhandenen Präventionsmaßnahme betonen die Forscher, die hierzu notwendige Compliance zu erhöhen und Risikogruppen flächendeckend gegen Influenza zu impfen.

Quelle

Kwong JC, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345–53.

Psoriasis-Arthritis



Secukinumab mit vielversprechenden Langzeitergebnissen

Dr. Miriam Sonnet, Rheinstetten

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

In zahlreichen Untersuchungen wurde eine hohe Wirksamkeit des Antikörpers Secukinumab bei der Therapie der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis demonstriert. In einer neuen Phase-III-Studie untersuchten die Autoren nun die Langzeitwirkung von Secukinumab hinsichtlich Effizienz und Sicherheit.

Etwa 30 % der Psoriasis-Patienten leiden unter einer Psoriasis-Arthritis (PsA). Typisch ist die Ausprägung einer peripheren und axialen Arthritis sowie einer Daktylitis und Enthesitis. Humane, monoklonale Antikörper wie Secukinumab sind bei der Behandlung von Psoriasis und PsA vielversprechend: Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit in der Therapie beider Erkrankungen. In der FUTURE-1-Studie wurde gezeigt, dass Secukinumab schnell wirkt und einem Placebo hinsichtlich der Therapie einer PsA klar überlegen ist. Zudem zeigten die Autoren, dass Secukinumab über längere Zeit effizient ist: Die Studienprobanden behielten bis zu 104 Wochen eine 20-, 50- und 70%ige Verbesserung der American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien. Gleichzeitig waren die Gelenke der Patienten weniger strukturell geschädigt [3].

Die Autoren von FUTURE 2 untersuchen jetzt die Langzeitwirkung (bis zu 104 Wochen) des Antikörpers hinsichtlich Sicherheit und Effizienz in einer neuen randomisierten, multi-zentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie.

Unterschiedliche Secukinumab-Dosen

Alle Probanden der Studie hatten eine aktive PsA. Patienten mit vorangegangener Therapie mit NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs), DMARDs (Disease-modifying anti-rheumatic drugs) und/oder anti-TNF- α -(Tumornekrosefaktor alpha)-Medikamenten wurden mit eingeschlossen. Es erfolgte eine 1 : 1 : 1 : 1 -Randomisierung (Tab. 1). Die Autoren klassifizierten Probanden mit einer $\geq 20\%$ igen Verbesserung hinsichtlich geschwollener und schmerzempfindlicher Gelenke als Responder.

Die Autoren rund um McInnes untersuchten zudem Sicherheit und Verträglichkeit der Antikörper-Therapie.

Antikörper-Therapie auch nach 104 Wochen effizient

Von den insgesamt 397 randomisierten Patienten verblieben 335 (84 %) 52 Wochen in der Studie. In den Secukinumab-Gruppen beendeten 86 % (300 mg), 76 % (150 mg) und 66 % (75 mg) der Probanden 104 Therapiewochen. In den Secukinumab-Studienarmen brachen 14 von 100 (300 mg), 24 von 100 (150 mg) und 34 von 99 (75 mg) die Behandlung vor Woche 104 ab. Der häufigste Grund, der zum Abbruch der Behandlung führte, war eine zu geringe Wirksamkeit. In Woche 104 betrug die ACR20-Ansprechraten 69,4 % (300 mg), 64,4 % (150 mg) und 50,3 % (75 mg) (Tab. 2). Insgesamt zeigte die Antikörpertherapie hinsichtlich verschiedener klinisch relevanter Punkte wie DAS28-CRP, der Resolution von Daktylitis und Enthesitis sowie der Verbesserung in SF-36 PCS und HAQ-DI gute Ergebnisse. Das klinische Ansprechen war in anti-TNF- α -naiven Patienten besser als bei Probanden, die auf eine Anti-TNF-Therapie kein ausreichendes Ansprechen zeigten oder diese nicht vertragen hatten (anti-TNF- α -IR). Letztere sprachen vermehrt auf die höhere 300-mg-Secukinumab-Dosis an. Nach 24 Wochen hatte sich die Lebensqualität der Probanden unter anderem hinsichtlich Krankheitsakti-