STUDIEN-TELEGRAMM Innere Medizin 2018

Jahresrückblick internistischer Studien







Im Jungle der Publikationen ist es gerade als junger Arzt manchmal schwierig, sich auf dem Laufenden zu halten.

Durch euren Einsatz gelingt dies kinderleicht.

Best of 2018

Studientelegramm 'Innere Medizin'

- · Procalcitoningesteuerte Therapie bei Atemwegsinfektion?
- SGLT2-Inhibitoren zur Kardioprotektion bei Diabetikern?
- Statine in der Akuttherapie bei STEMI?

Das sind nur drei Fragen, die im klinischen Alltag aufgrund neuer Studienergebnisse überdacht werden müssen. Die Anzahl wissenschaftlicher Publikationen wächst jeden Tag. Hier den Überblick zu behalten, ohne den Spaß an der Forschung zu verlieren, wird daher zur echten Herausforderung. Dieser Herausforderung stellen wir uns gerne. Wir, das sind die kardiovaskuläre Studiengruppe HOMe der Universität des Saarlandes, das Ärzteteam des AGAPLESION MARKUS KRANKENHAUS Frankfurt sowie die ärztliche Redaktion von AMBOSS.

Einmal pro Woche geben wir daher das Studientelegramm 'Innere Medizin' als Newsletter per E-Mail heraus: Eine prägnante Zusammenfassung von drei bis fünf aktuellen internistischen Studien und Publikationen. Neben Links zu Originalpublikationen verknüpfen wir zusätzlich dem Kontext entsprechende AMBOSS-Kapitel. So können wichtige wissenschaftliche Entwicklungen auch neben der alltäglichen Praxis im Blick behalten werden. Die spannendsten internistischen Forschungsergebnisse aus dem Jahr 2018 haben wir nun erstmals in gedruckter Form herausgebracht.

Wer in Zukunft wöchentlich auf dem Laufenden bleiben möchte, kann den Newsletter kostenfrei bestellen unter:

go.amboss.com/studientelegramm.

Viel Spaß beim Lesen wünscht







INHALT

Notaufnahme & Intensivmedizin

- **04**| Wie erwischt man die Aortendissektion? Eine differentialdiagnostische Herausforderung in der Notaufnahme (ADvISED)
- 05 Lungenarterienembolie: Können die PERC-Kriterien Niedrigrisikopatienten vor Überdiagnostik schützen?
- **06** Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) in der Behandlung von Blutstrominfektionen durch carbapenemresistente K.-pneumoniae-Stämme
- **07**| Nutzen und Risiko der Bicarbonattherapie bei metabolischer Azidose (BICAR-ICU)
- **08**| Procalcitoningesteuerte Antibiotikatherapie bei unteren Atemwegsinfekten
- **09**| Under Pressure Adrenalin bei Reanimationen? (PARAMEDIC2)

Antithrombozytäre Therapie & Antikoagulation

- 10| Back to ASS: Rivaroxaban als Sekundärprophylaxe kryptogener Schlaganfälle gescheitert (SELECT-D)
- 11 Nutzen und Risiko einer doppelten Plättchenaggregationshemmung nach TIA und leichtem ischämischen Schlaganfall (POINT)
- **12**] "Viel hilft viel"? Über- und Unterversorgung bei der Thromboseprophylaxe
- 13 Low Dose ASS das dicke Ende
- **14**| US-Amerikanische Zulassung von Andexanet alfa teuer erkaufte Sicherheit?
- 15| Antikoagulation um jeden Preis? Retrospektive Erhebungen bei Patienten mit subsegmentaler Lungenembolie
- **16** ESC II: Prognoseverbesserung durch Rivaroxaban bei Herzinsuffizienz? (COMMANDER-HF)
- **17**| "Unhappy Triad": Aus für ASS in der Primärprophylaxe? (ASPREE)
- 18 DOAK nach TAVI: Abbruch der GALILEO-Studie

Kardiologie & Diabetologie

- 19 Mehr Herzinfarkte durch Influenzainfektion
- 20 Figaros HochDRUCKzeit
- 21 Statin loading dose vor Koronarintervention bei akutem Koronarsvndrom? (SECURE-PCI)
- 22 Health Tech: Früherkennung von Vorhofflimmern durch Smartwatches?
- **23** Kardioprotektion durch Gliflozine: Canagliflozin in der CANVAS-Studie
- 24 ESC I: Mitralklappeninsuffizienz: Mageres Outcome für minimal-invasive Verfahren (MITRA-FR)
- 25 Bluthochdrucktherapie in der Schwangerschaft
- **26** Ausblick auf den AHA-Kongress 2018: Die Studie DECLARE-TIMI 58
- 27 Contra OMEGA-3-Fettsäuren zur kardiovaskulären Risikoreduktion (ASCEND)
- **28**| Pro OMEGA-3-Fettsäuren zur kardiovaskulären Risikoreduktion (REDUCE-IT)
- 29 Neue Subgruppenanalysen aus EMPA-REG-Outcome suggerieren einen blutzuckerunabhängigen Effekt von Empagliflozin
- **30** Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte bei Diabetikern nach bariatrischer Chirurgie
- 31 Nochmals ein AHA-Effekt Sacubitril bei akuter kardialer Dekompensation (PIONEER-HF)
- 32 Wickelt weiter Direkter Start einer Kompressionstherapie bei TVT verhindert postthrombotisches Syndrom
- 33 PCSK9-Inhibitoren und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom (ODYSSEY-OUTCOMES)
- **34** Überversorgung gezielt abbauen BZ-Kontrollen bei nicht-insulinpflichtigen Diabetikern

Endokrinologie & Nephrologie

- **35**| Prävention von osteoporotischen Frakturen (SCOOP)
- 36 Kontinuierliche Glucosemessung reduziert die Hypoglykämiegefahr bei Typ-1-Diabetikern (HypoDE)
- 37| SGLT-Inhibitoren zur Nephroprotektion (DECLARE-TIMI 58)
- 38 Das Ende des Vitamin-D-Hypes? (VITAL)

Exkurs & Diskurs

- 39| Are you guys drinkers? Wo endet der "gesunde" Alkoholkonsum?
- **40** β-Thalassämie Gentherapie auf dem Weg in die Klinik
- **41**| Molekulare Therapieansätze: Pembrolizumab in der Therapie des NSCLC
- **42** "Back up" oder "Back down"? Wie viel Supervision brauchen Assistenzärzte?
- **43** Theorie und Praxis bei der Verordnung von Benzodiazepinen für geriatrische Patienten
- **44** Dänen lügen nicht Rote-Hand-Brief zur Assoziation von HCT mit Hauttumoren
- 45| Drug-Free Holidays: Neue Ideen in der Reisemedizin
- **46** Verbessert Fallschirmnutzung das klinische Outcome nach Sprung aus einem Flugzeug?
- **47**| Gewichtsreduktion an Weihnachten: Gans oder gar nicht?

Wie erwischt man die Aortendissektion? Eine differentialdiagnostische Herausforderung in der Notaufnahme (ADVISED)

Das akute Aortensyndrom (AAS) – welches Aortendissektion, intramurales Aortenhämatom, penetrierende Aortenulzera und Aortenrupturen umfasst – ist ein seltener, aber lebensbedrohlicher kardiovaskulärer Notfall, der sich häufig mit unspezifischen Symptomen präsentiert. Oft ist es im Alltag in der Notaufnahme sehr schwierig, dabei die Balance von Unter- und Überdiagnostik zu finden.

Die internationale multizentrische ADvISED-Studie testete nun bei 1.850 Notfallpatienten mit klinischem Verdacht auf ein AAS den Ansatz, den Aortic Dissection Detection Risk Score (ADD-RS) mit der Bestimmung von D-Dimeren zu kombinieren. Der von internationalen Leitlinien zur Diagnostik des AAS empfohlene Aortic Dissection Detection Risk Score (ADD-RS) beinhaltet drei Kategorien. Pro zutreffender Kategorie kann ein Punkt vergeben werden. Es ergibt sich somit ein Score von 0–3 Punkten (Rogers et al, Circulation, 2011). D-Dimere galten in der vorliegenden Studie bei <500 ng/mL als negativ.

Es zeigte sich, dass Patienten mit einem ADD-RS ≤1 und negativen D-Dimeren ein sehr niedriges Risiko aufwiesen, an einem AAS zu leiden (3 von 924 Patienten). Hingegen hatten 5 von 113 Patienten mit einem ADD-RS >1 und negativen D-Dimeren ein AAS. In der zuletzt genannten Patientengruppe sollte daher eine weiterführende Diagnostik (Angio-CT, MR-Angio und / oder TEE) eingeleitet werden. Waren die D-Dimere positiv, so hatten selbst bei einem ADD-RS ≤1 105 von 585 Patienten ein AAS.

Zusammenfassend könnte die Verbindung von einem ADD-RS von ≤1 und negativen D-Dimeren als diagnostisches Tool im Alltag in der Notaufnahme herangezogen werden, um Patienten mit sehr niedrigem Risikoprofil für eine Aortendissektion vor einer Überdiagnostik zu schützen.

Die Studie wurde unterstützt durch GR-2013-02355449 (Ministero della Salute) und 200 (Università degli Studi di Firenze).

Titel der Studie

Diagnostic Accuracy of the Aortic Dissection Detection Risk Score plus D-Dimere for acute aortic syndrom

Autoren

Nazerian et al.

Journal

Circulation

AMBOSS-Inhalte

Aortendissektion | Arterielle Hypertonie | Aneurysma - Grundlagen

Lungenarterienembolie: Können die PERC-Kriterien Niedrigrisikopatienten vor Überdiagnostik schützen?

Die Lungenarterienembolie ist v. a. in überfüllten Notaufnahmen eine differentialdiagnostische Herausforderung. Gibt es klinisch Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Lungenarterienembolie, so sollten in einem nächsten Schritt die D-Dimere bestimmt werden. Bei klinisch sehr hoher Wahrscheinlichkeit für eine Lungenarterienembolie empfiehlt sich die direkte Durchführung eines Pulmonali-CTs. In diesem Zusammenhang ist es in den vergangenen Jahren vermehrt zu Überdiagnostik gekommen, da die CT-Untersuchung häufig auch bei weniger dringendem Verdacht zum Ausschluss einer Lungenarterienembolie herangezogen wurde.

Freund et al. überprüften nun in einer Kohorte von 1.916 Patienten, die sich aufgrund einer möglichen Lungenarterienembolie in einer von 14 teilnehmenden französischen Notaufnahmen vorstellten, nach (unstrukturierter) Einschätzung des behandelnden Arztes jedoch eine geringe Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie haben, die sog. PERC-Kriterien (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria). Diese sollen Patienten mit sehr niedrigem Risiko für das Vorliegen einer Lungenarterienembolie vor einer möglichen Überdiagnostik schützen.

In einem Nachbeobachtungszeitraum von drei Monaten wurde bei einem von 962 Patienten der PERC-Gruppe gegenüber keinem der 954 Patienten in der Kontrollgruppe (herkömmliches Prozedere) nachträglich eine Lungenarterienembolie diagnostiziert. Dieser Unterschied war nicht signifikant, wobei Patienten der PERC-Gruppe signifikant kürzer in der Notaufnahme verweilten sowie signifikant seltener stationär aufgenommen werden mussten. Insg. stellen sich daher die PERC-Kriterien bei Patienten mit niedrigem Risiko für eine Lungenarterienembolie gegenüber

dem herkömmlichen Prozedere nicht als unterlegen dar.

Zu betonen ist, dass nur Patienten mit initialer Einstufung als Niedrigrisiko-Patienten eingeschlossen wurden. Wird diese Vorbedingung übersehen, droht eine Unterdiagnostik.

Titel der Studie

Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients

Autoren

Freund et al.

Journal

JAMA

AMBOSS-Inhalte

Algorithmus bei möglicher Lungenembolie | Wells-Klassifikation der Lungenembolie | Diagnostik der Lungenembolie

Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) in der Behandlung von Blutstrominfektionen durch carbapenemresistente K.-pneumoniae-Stämme

Auch in Europa nehmen schwere Infektionen durch carbapenemresistente Bakterien (4-MRGN) deutlich zu. Besonders problematisch sind Infektionen durch Klebsiella pneumoniae, bei denen durch carbapenemspaltende Enzyme (sog. Carbapenemasen) eine Carbapenem-Resistenz besteht. Diese Erkrankungen gehen mit einer hohen Letalität einher und es gibt kaum Evidenz für wirksame Behandlungsoptionen.

Seit etwas über einem Jahr ist in Deutschland das Antibiotikum Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) zugelassen. Es wird zur Behandlung von nosokomialen Pneumonien, Harnwegsinfekten, intraabdominellen Infektionen sowie Infektionen durch gramnegative Keime, für die es keine geeigneten alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt, eingesetzt. In vitro weist es eine hohe Wirksamkeit gegen K.-pneumoniae-Carbapenemasen (KPC) auf.

In Italien wurden nun retrospektiv 208 Blutstrominfektionen mit KPC-bildenden K.-pneumoniae-Stämmen ausgewertet, von denen die Hälfte der Patienten mit Ceftazidim/Avibactam therapiert wurde, nachdem sie initial eine andere antibiotische Therapie erhalten hatten. Die Gesamtsterblichkeit in der Ceftazidim/Avibactam-Gruppe war mit 36,5% signifikant niedriger als bei Patienten mit KPC-Blutstrominfektionen, die mit anderen Antibiotika behandelt wurden (55,7%; p = 0,005). Auch nach multivariater Analyse blieb die Therapie mit Ceftazidim/Avibactam der einzige unabhängige Prädiktor für ein Überleben dieser Patienten.

Die Autoren schlussfolgern, dass Ceftazidim/ Avibactam eine wirksame und vielversprechende Substanz für die Behandlung von KPC-Blutstrominfektionen ist. Da sich in anderen Studien unter laufender Behandlung mit Ceftazidim/ Avibactam jedoch nicht selten eine schnelle Resistenzbildung gezeigt hat, sollte dieses Antibiotikum keinesfalls zur empirischen Therapie von carbapenemempfindlichen Bakterien eingesetzt werden.

Titel der Studie

Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae

Autoren

Tumbarello et al.

Journal

Clinical Infectious Diseases

AMBOSS-Inhalte

Multiresistente gramnegative Stäbchen | Therapie bei einer MRGN-Infektion | Sepsis

Nutzen und Risiko der Bicarbonattherapie bei metabolischer Azidose (BICAR-ICU)

Eine schwere metabolische Azidose, wie sie z.B. beim Coma diabeticum häufig ist, kann durch die Gabe von Bicarbonat behandelt werden. Dieses Vorgehen wird jedoch kontrovers diskutiert, da der klinische Benefit der Bicarbonattherapie in Studien bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Es wird zudem vermutet, dass die Gabe von Bicarbonat über eine intrazelluläre Akkumulation von Kohlendioxid oder wegen des Risikos einer Hypokalzämie sogar eine schädliche Wirkung haben könnte. In der französischen BICAR-Studie wurde nun der Effekt einer Bicarbonatgabe bei metabolischer Azidose untersucht.

Hierzu wurden 389 intensivstationäre Patienten mit schwerer Azidose (pH ≤7.20, PaCO2 ≤45 mmHg, Bicarbonat ≤20 mmol/L) und einem Sequential Organ Failure Assessment (SOFA-)Score von ≥4 oder einer Hyperlaktatämie von ≥2 mmol/L betrachtet. Die Patienten wurden in eine mit 4,2% Natriumbicarbonat behandelte Verumgrupppe (Ziel pH-Wert >7,30) und in eine Kontrollgruppe randomisiert. Primärer kombinierter Endpunkt der Studie waren Todesfälle jedweder Genese innerhalb von 28 Tagen oder das Auftreten von Organversagen bis zum siebten Tag. In der Bicarbonatgruppe trat der primäre Endpunkt bei 128 von 195 Patienten (66%) und damit nicht signifikant seltener als in der Kontrollgruppe (138 von 194 Patienten, 71 %) auf. In der Subgruppenanalyse konnte für Patienten mit akutem Nierenversagen (AKIN-Stadium 2 oder 3) jedoch ein signifikanter Überlebensvorteil nach 28 Tagen in der Bicarbonatgruppe nachgewiesen werden. Zudem war bei Bicarbonattherapie erwartungsgemäß seltener eine Nierenersatztherapie erforderlich, da die metabolische Azidose eine wichtige Dialyseindikation darstellt.

Zusammenfassend konnte die BICAR-ICU-Studie zwar keinen Vorteil einer Bicarbonattherapie bei Patienten mit metabolischer Azidose hinsichtlich des kombinierten Endpunktes nachweisen. Allerdings zeigte sie, dass zumindest Subgruppen von einer Bicarbonatgabe profitieren können (z.B. Patienten mit akutem Nierenversagen).

Titel der Studie

Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial

Autoren

Jaber et al.

Journal

The Lancet

AMBOSS-Inhalte

SOFA-Score I

Bicarbonatsubstitution bei Coma diabeticum | Verschiebungen des Säure-Basen-Haushaltes

Procalcitoningesteuerte Antibiotikatherapie bei unteren Atemwegsinfekten

Der übermäßige Antibiotikagebrauch entwickelte sich in den letzten Jahren aufgrund steigender Kosten und der Zunahme von Resistenzen zu einem allgemeinen Problem des öffentlichen Gesundheitswesens. Vor allem bei der Behandlung von unteren Atemwegsinfektionen, welche viral oder bakteriell bedingt sein können, werden Antibiotika häufig nicht leitliniengerecht eingesetzt. In diesem Zusammenhang stellte sich die Frage, ob man durch eine procalcitoningesteuerte Therapieentscheidung Antibiotika einsparen kann, ohne das Outcome der Patienten zu verschlechtern, Procalcitonin ist ein Peptid, welches insb. bei bakteriellen Infektionen ansteigt, eng mit dem Schweregrad einer Infektion korreliert und bei fallenden Werten auf ein Abklingen der Entzündung hinweist.

Im Studientelegramm 37-2018-1/3 wurde bereits eine Studie thematisiert, die zeigte, dass eine restriktive Antibiotikagabe im Rahmen einer akut exazerbierten COPD bei Patienten mit niedrigen Procalcitoninwerten empfohlen werden kann.

In einer aktuellen randomisierten Studie an 14 US-amerikanischen Krankenhäusern wurden nun 1.656 Patienten mit der Einweisungsdiagnose "untere Atemwegsinfektion" in eine Intention-to-treat-Analyse eingeschlossen. Bei 826 Patienten wurde Procalcitonin im Rahmen des Aufnahmelabors mitbestimmt. Den behandelnden Ärzten wurden Richtlinien zum Einsatz von Antibiotika in Abhängigkeit von der Höhe des Procalcitoninwertes ausgehändigt. Dahingegen erfolgte bei den restlichen 830 Patienten ein konventionelles Prozedere. Insg. wurden 782 (47.2%) Patienten stationär aufgenommen und 984 (59.4%) innerhalb von 30 Tagen mit einem Antibiotikum behandelt.

Nach 30 Tagen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, weder im Hinblick auf die Anzahl der Antibiotika-Behandlungstage noch auf das Auftreten schwerwiegender Verläufe. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass es keinen Vorteil bietet, die Antibiotikatherapie bei unteren Atemwegsinfekten anhand des Procalcitoninwertes zu steuern.

Titel der Studie

Procalcitonin guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection

Autoren

Huang et al.

Journal

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

Procalcitonin I

Pneumonie - Kriterien und Kontrolle

des Therapieversagens I

DGIM - Klug entscheiden in der Pneumonologie

Under Pressure – Adrenalin bei Reanimationen? (PARAMEDIC2)

Für den Einsatz von Katecholaminen im Rahmen von Reanimationen bzw. des Advanced Life Support liegen überraschenderweise kaum randomisierte Studien vor. In der kürzlich veröffentlichten randomisierten Doppelblindstudie PARAMEDIC2 aus dem Vereinigten Königreich erhielten 8.014 Patienten mit Herzstillstand außerhalb eines Krankenhauses neben Standardmaßnahmen (gemäß European Resuscitation Council Guidelines) entweder Adrenalin (4.015 Patienten) oder ein Placebo (3.999 Patienten).

Primärer Endpunkt war die Überlebensrate nach 30 Tagen. Sekundäre Endpunkte umfassten u.a. das Überleben bis zur stationären Entlassung ohne höhergradige neurologische Residuen (0–3 Punkte auf der modifizierten Rankin-Skala).

Nach Gabe von Adrenalin konnten im Vergleich zur Placebogruppe häufiger ein Wiedereinsetzen der Spontanzirkulation erzielt sowie mehr Patienten in ein Krankenhaus verlegt werden. Auch bezüglich des primären Endpunktes zeigte sich ein Vorteil der Adrenalingabe: 130 Patienten der Adrenalingruppe (3,2%) – gegenüber 94 Patienten (2,4%) der Placebogruppe – überlebten mindestens 30 Tage (Odds Ratio 1,39; 95% Konfidenzintervall 1,06–1,82; p = 0,02).

Die Zahl der Patienten ohne höhergradige neurologische Schädigung unterschied sich jedoch nicht signifikant (87 [2,2%] Patienten in der Adrenalingruppe vs. 74 [1,9%] in der Placebogruppe; Odds Ratio 1,18; 95% Konfidenzintervall 0,86–1,61).

Erstaunlicherweise wiesen mehr Überlebende in der Adrenalingruppe eine schwere neurologische Schädigung auf als in der Placebogruppe (4–5 auf der modifizierten Rankin-Skala; 39 von 126 Überlebenden [31,0%] in der Adrenalingruppe vs. 16 von 90 Überlebenden [17,8%] in der Placebogruppe).

Somit muss der langjährige akzeptierte Einsatz von Katecholaminen in Reanimationssituationen kritisch hinterfragt werden. Die negativen neurologischen Effekte der Katecholamine könnten durch Stimulierung thrombozytärer α-Rezeptoren mit Störungen der zerebralen Mikrozirkulation erklärt werden.

Titel der Studie

A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest

Autoren

Perkins et al.

Journal

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

Reanimation | Adrenalin | Rettungsablauf am Unfallort und klinische Primärversorgung

Back to ASS: Rivaroxaban als Sekundärprophylaxe kryptogener Schlaganfälle gescheitert (SELECT-D)

Die Ätiologie von 20% aller ischämischen Schlaganfälle bleibt ungeklärt, weshalb diese ihrem embolischen Muster nach als "embolische Schlaganfälle unklarer Genese" (embolic stroke of undetermined source = ESUS) bezeichnet werden. Diese "kryptogenen" Schlaganfälle stellen insb. in der interdisziplinären neurologisch-kardiologischen Patientenbetreuung eine große diagnostische Herausforderung dar, da hier eine kardiale Emboliequelle vermutet, aber nicht gefunden werden kann.

Die aktuell publizierte und zum European Stroke Organisation Congress in Göteborg präsentierte NAVIGATE-ESUS-Studie testete die Hypothese. dass eine Antikoagulation mit einer reduzierten Tagesdosis von 15 mg Rivaroxaban bei ESUS-Patienten im Vergleich zur Standard-Sekundärprophylaxe mit dem Thrombozytenaggregationshemmer ASS die Inzidenz erneuter Schlaganfälle reduzieren könne. Die randomisierte kontrollierte Therapiestudie mit 7.213 Patienten musste infolge einer Zwischenauswertung nach 11 Monaten abgebrochen werden, da sich bis zu diesem Zeitpunkt kein signifikanter Unterschied im Auftreten von ischämischen Schlaganfällen oder systemischen Embolien zwischen der Rivaroxabanund der ASS-Gruppe gezeigt hatte. Hingegen hatten Patienten der Rivaroxabangruppe eine 2,7-fache Risikoerhöhung für schwerwiegende Blutungen und ein 4-fach erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen (Hazard ratio 2,72; 95% KI, 1.68 - 4.39: p < 0.001).

Aufgrund der ernüchternden Resultate kann weiter wie gewohnt nur ASS in der Sekundärprophylaxe dieses Schlaganfalltyps empfohlen werden. Eine andere Studie mit Dabigatran in einer ähnlichen Patientenpopulation (RE-SPECT-ESUS) ist zur Zeit noch in der Durchführung.

Die Studie wurde durch Bayer und Janssen gesponsert.

Titel der Studie

Titel der Studie: Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source

Autoren

Hart et al.

Journal

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

Prävention des Schlaganfalls | Rivaroxaban | Intrazerebrale Blutung

Nutzen und Risiko einer doppelten Plättchenaggregationshemmung nach TIA und leichtem ischämischen Schlaganfall (POINT)

Das Risiko für ischämische Schlaganfälle innerhalb von 90 Tagen nach transitorisch-ischämischer Attacke (TIA) oder leichtem ischämischen Schlaganfall beträgt 3–15%. Hier hat sich ASS als Monotherapie bereits in der Sekundärprävention bewährt, unklar ist jedoch der Nutzen einer dualen Plättchenaggregationshemmung mittels ASS und Clopidogrel.

In der kürzlich auf der European Stroke Organisation Conference in Göteborg vorgestellten POINT-Studie (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke) wurden 4.881 Patienten mit TIA oder leichtem Schlaganfall doppelblind im Verhältnis 1:1 in zwei Therapiegruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt ASS + Clopidogrel (Verumgruppe), die Kontrollgruppe erhielt ASS + Placebo. Es erfolgte eine 90-tägige Nachbeobachtung bezüglich des kombinierten primären Endpunktes (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod vaskulärer ischämischer Genese).

In der Verumgruppe (ASS + Clopidogrel) zeigte sich ein signifikant reduziertes Auftreten des primären Endpunktes (5% vs. 6,5%). Diese Differenz lässt sich am ehesten auf das verminderte Auftreten ischämischer Schlaganfälle in der Verumgruppe (4,6% vs. 6,3%) zurückführen. Bezüglich Myokardinfarkten und Todesfällen vaskulärer Genese bestand kein signifikanter Unterschied. In der Verumgruppe traten unter doppelter Thrombozytenaggregationshemmung jedoch häufiger schwere Blutungsereignisse auf (0,9% vs. 0,4%).

Hochgerechnet würde dies bedeuten: Bei Behandlung von 1.000 Patienten mit ASS und Clopidogrel über 90 Tage könnten potentiell 15 Schlaganfälle mehr verhindert werden als unter Monotherapie mit ASS, es wären jedoch auch 5

schwere Blutungsereignisse mehr zu erwarten. Diese Ergebnisse entsprechen in ihrer Tendenz den Ergebnissen der chinesischen CHANCE-Studie, die auch einen Vorteil für eine Kombination von ASS + Clopidogrel sah. Dort wurde die duale Thrombozytenaggregationshemmung jedoch nur 21 Tage durchgeführt.

Ausgeschlossen waren in POINT Patienten mit Schlaganfällen kardioembolischer Genese, mit mittelschwerem bis schwerem ischämischen Schlaganfall sowie Patienten, die für Thrombolyse- oder Thrombektomie infrage kamen.

Die Studie wurde durch das National Institute of Neurological Disorders and Stroke gesponsert. Sanofi stellte 75% des Clopidogrels und Placebos zur Verfügung

Titel der Studie

Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA

Autoren

Johnston et al.

Journal

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

TIAI

Schlaganfall-Prävention |

Thrombozytenaggregationshemmer

"Viel hilft viel"? Über- und Unterversorgung bei der Thromboseprophylaxe

In den letzten Jahren wurde intensiv versucht, bei internistischen Patienten mit erhöhtem Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) oder Lungenarterienembolie (LAE) eine medikamentöse (z.B. mit niedermolekularen Heparinen) oder mechanische Thromboseprophylaxe (z.B. mit Anti-Thrombose-Strümpfen) zu etablieren. Ziel muss es sein, bei allen internistischen Hochrisikopatienten ohne Kontraindikationen eine solche Thromboseprophylaxe zu gewährleisten. Ebenso wichtig ist jedoch, dass Niedrigrisikopatienten keine unnötige Prophylaxe erhalten – ansonsten droht eine Überbehandlung mit der Gefahr von Blutungskomplikationen.

Leitliniengemäß wird zur Risikostratifizierung v. a. der Padua Prediction Score (PPS) herangezogen. Im Michigan Hospital Medicine Safety Consortium (HMS) wurde nun an 44.775 Studienteilnehmern internistischer Stationen untersucht, wie häufig Patienten trotz hohen Risikos für eine TVT/LAE (hoher PPS) bei Fehlen von Kontraindikationen keine Thromboseprophylaxe erhielten (d.h. unterbehandelt waren) und wie häufig andererseits solche mit niedrigem PPS eine nicht-indizierte Prophylaxe bekamen (also überbehandelt wurden).

Interessanterweise erhielten 77,9% aller Niedrigrisikopatienten eine nicht-indizierte Thrombose-prophylaxe, während bei "nur" 22,0% aller Hochrisikopatienten (vermutlich fälschlicherweise) auf eine adäquate Thromboseprophylaxe verzichtet wurde.

Zusammenfassend suggerieren diese Daten, dass aktuell weniger der unangemessene Verzicht auf eine Thromboseprophylaxe bei Hochrisikopatienten als die übermäßige Anwendung bei wenig gefährdeten Patienten von Bedeutung sein könnte.

Titel der Studie

Use of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Patients

Autoren

Grant et al.

Journal

JAMA Internal Medicine

AMBOSS-Inhalte

Risikofaktoren der tiefen Beinvenenthrombose | Risikogruppen bei der Thromboseprophylaxe | Medikamentöse Thromboseprophylaxe

Low Dose ASS – das dicke Ende

Acetylsalicylsäure (ASS) in der sog. thrombozytenaggregationshemmenden Dosierung ist weltweit eine der am häufigsten eingesetzten medikamentösen Strategien zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse. Untersuchungsergebnisse in den letzten Jahrzehnten offenbarten jedoch u.a., dass ASS bei Männern weniger effektiv Schlaganfälle verhindert als bei Frauen. Als Ursache wurde insb. die fehlende Therapieadhärenz männlicher Patienten vermutet.

In einer aktuell publizierten Studie wurden Daten aus zehn randomisierten Studien mit insg. 117.279 eingeschlossenen Patienten ausgewertet. Der Einfluss von ASS auf das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Blutungsereignisse und das Auftreten von Krebserkrankungen wurde unter Fokussierung auf Gewicht, Körpergröße und Geschlecht untersucht. Bezüglich der ASS-Dosierung wurden zwei Vergleichsgruppen gebildet: In der ersten Gruppe betrug die Dosis max. 100 mg, in der zweiten Gruppe hingegen mind. 300 mg täglich.

Die Ergebnisse könnten die gängige Praxis des "One Size Fits All" nachhaltig verändern. Niedrige ASS-Dosen (75—100 mg) waren zur Verhinderung vaskulärer Ereignisse nur bei Patienten mit einem Körpergewicht von maximal 70 kg effektiv. Passend hierzu zeigte sich, dass höhere Dosierungen (300 mg) nur bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 70 kg effektiv sind. 80% der Männer und 50% der Frauen in den eingeschlossenen Studien wiesen ein Körpergewicht von über 70 kg auf und profitierten demnach nicht von einer niedrigdosierten ASS-Therapie.

Eine gewichtsadaptierte ASS-Dosierung mit Verordnung einer höheren ASS-Dosierung von 300 mg täglich für "schwere" Patienten erscheint

daher plausibel. Abzuwarten bleibt, ob und wie die Fachgesellschaften ihre Empfehlungen diesbezüglich anpassen werden. Auch ist zu befürchten, dass unter der höheren ASS-Dosierung mehr Blutungsereignisse auftreten.

Titel der Studie

Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials

Autoren

Rothwell et al.

Journal

The Lancet

AMBOSS-Inhalte

Acetylsalicylsäure | Akutes Koronarsyndrom | Prävention

US-Amerikanische Zulassung von Andexanet alfa – Teuer erkaufte Sicherheit?

Während für den Thrombininhibitor Dabigatran bereits ein spezifischer Antagonist zur Verfügung steht (Idarucizumab), fehlt in Deutschland noch ein spezifischer Antagonist für Faktor-Xa-Antagonisten (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban). Leitliniengerecht können bei Patienten mit kritischen Blutungen unter Faktor-Xa-Antagonisten Konzentrate von Blutgerinnungsfaktoren (4-Faktoren-Prothrombinkonzentrate bzw. PPSB) eingesetzt werden.

In den USA hat die Food and Drug Administration (FDA) nun mit Andexanet alfa erstmals ein spezifisches Antidot für die Faktor-Xa-Antagonisten Apixaban und Rivaroxaban (nicht jedoch Edoxaban!) vorzeitig zugelassen. Das europäische Zulassungsverfahren ist noch nicht abgeschlossen.

Im Vergleich weist Andexanet alfa (als Antidot für Apixaban und Rivaroxaban) gegenüber Idarucizumab (als Antidot für Dabigatran) einige Nachteile auf: Die Zulassungsstudien sind unvollständig ausgewertet, es liegen nur Interimsanalysen vor, das Dosierungsschema ist komplexer, die Kosten sind immens (24.250–49.500\$ pro Anwendung) und es werden Lieferschwierigkeiten befürchtet.

Zudem ist unklar, ob Andexanet alfa bei kritischen Blutungen dem deutlich günstigeren PPSB tatsächlich überlegen ist. Weitere Daten bleiben vor einer abschließenden Beurteilung der klinischen Relevanz abzuwarten.

Titel der Studie

Andexxa—An Antidote for Apixaban and Rivaroxaban

Autoren

Abramowicz et al.

Journal

JAMA / Medical Letter on Drugs and Therapeutics

AMBOSS-Inhalte

Therapeutische Antikoagulation – Klinische Anwendung | Perioperativer Umgang mit DOAK | HAS-BLED-Score

Antikoagulation um jeden Preis? Retrospektive Erhebungen bei Patienten mit subsegmentaler Lungenembolie

Während es bei Embolien in den pulmonalen Stamm-, Lobär- oder Segmentarterien klare Empfehlungen zu einer therapeutischen Antikoagulation gibt, ist das Vorgehen bei subsegmentalen Lungenembolien umstritten. Leitlinien – insb. die CHEST-Leitlinien – sehen bei diesen Lungenembolien bspw. keine generelle Indikation zur Antikoagulation.

Dr. Raslan und Kollegen berichten nun aus einem kanadischen Referenzzentrum über eine retrospektive Analyse von insg. 222 Patienten mit Lungenembolie. 79 (36%) dieser Patienten hatten subsegmentale Lungenembolien, bei 8 Patienten wurde zudem eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) diagnostiziert. Im Gegensatz zu den Empfehlungen der CHEST-Leitlinien wurden die 71 Patienten mit subsegmentalen Lungenembolien und ohne TVT fast ebenso häufig antikoaguliert (87%) wie Patienten mit proximalen Lungenembolien (94%). Sowohl bei den antikoagulierten Patienten mit subsegmentaler Lungenembolie als auch bei den 13%, die nicht antikoaguliert wurden, traten häufig Komplikationen auf.

Innerhalb von 3 Monaten wiesen in der Gruppe der antikoagulierten Patienten 21 Patienten (34%) einen relevanten Abfall des Hämoglobins von 2 g/dL auf und/oder wurden transfusionspflichtig. 26 Patienten (42%) wurden erneut in der Notaufnahme vorstellig oder wegen anderer Erkrankungen stationär wiederaufgenommen. Zehn Patienten (16%) verstarben, jedoch aufgrund von Todesursachen, die in keinem Zusammenhang mit der Lungenembolie standen. Diese Ergebnisse — obgleich retrospektiv und monozentrisch — zeigen auf, dass eine therapeutische Antikoagulation bei klinisch möglicherweise irrelevanten subsegmentalen Embolien häufiger zu Komplikationen statt zu einem Benefit für den

Patienten führt. Daher sollte der Einsatz bei subsegmentalen Lungenembolien stets kritisch hinterfragt und geprüft werden, ob alternativ auch eine Antikoagulation in prophylaktischer Dosierung oder eine reine Überwachung des Patienten erfolgen kann.

Titel der Studie

Rates of Overtreatment and Treatment-Related Adverse Effects Among Patients With Subsegmental Pulmonary Embolism

Autoren

Raslan et al.

Journal

JAMA Internal Medicine

AMBOSS-Inhalte

Algorithmus bei möglicher Lungenembolie | PESI | Therapeutische Antikoagulation - klinische Anwendung

ESC II: Prognoseverbesserung durch Rivaroxaban bei Herzinsuffizienz? (COMMANDER-HF)

Nach ihrem Siegeszug in der Therapie des nicht-valvulären Vorhofflimmerns und thromboembolischer Erkrankungen werden nun weitere Einsatzmöglichkeiten von direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK) gesucht. So konnte in Studien gezeigt werden, dass niedrig dosiertes Rivaroxaban in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ATLAS ACS 2 - TIMI 51) oder stabiler koronarer Herzerkrankung (COMPASS) das Risiko atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Die COMMANDER-HF-Studie untersuchte nun, ob Rivaroxaban in niedriger Dosierung auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, jedoch ohne Vorhofflimmern, von prognostischem Vorteil ist. In der Vergangenheit hatten sich Vitamin-K-Antagonisten hier nicht als vorteilhaft erwiesen.

In der aktuellen, randomisierten Doppelblindstudie erhielten nun 5.022 Patienten (zumeist zusätzlich zu Thrombozytenaggregationshemmern und zur etablierten Herzinsuffizienztherapie) zweimal täglich 2,5 mg Rivaroxaban bzw. Placebo. Das Auftreten von Todesfällen, Myokardinfarkten oder Schlaganfällen wurde als kombinierter primärer Endpunkt definiert. Nach einem mittleren Follow-Up von 21 Monaten trat der kombinierte primäre Endpunkt bei 626 von 2.507 (25%) Patienten der Rivaroxabangruppe sowie bei 658 von 2.515 Patienten der Placebogruppe (26,2%) auf (Hazard Ratio, 0,94; 95% Konfidenzintervall 0,84—1,05; p = 0,27).

Schlaganfälle kamen unter Rivaroxabantherapie seltener vor. Außerdem unterschied sich der primäre Sicherheitsendpunkt, der Blutungen mit Todesfolge oder der Folge permanenter neurologischer Schäden umfasste, nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Wird jedoch das Auftreten von schweren Blutungen gemäß der ISTH-Kriterien (International Society on Thrombosis and Haemostasis) betrachtet, zeigte sich aufgrund eines häufigeren Hämoglobinabfalls von mind. 2 g/dL in der Rivaroxabangruppe ein höheres Risiko.

Insg. konnte durch die Rivaroxabangabe bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion also keine statistisch signifikante Risikoreduktion in Bezug auf Todesfälle, Herzinfarkte oder Schlaganfälle erreicht werden. Somit sind auch DOAK keine Panacea, sondern bedürfen einer klaren Indikation wie nicht-valvulärem Vorhofflimmern oder thromboembolischen Erkrankungen. Zuvor waren auch schon Studien zur Indikationserweiterung von DOAK bezüglich einer Anwendung nach mechanischem Klappenersatz oder bei embolischen Schlaganfällen unklarer Ursache gescheitert.

Die Studie wurde von Janssen Research & Development gesponsert.

Titel der Studie

Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease

Autoren

Zanned et al.

Journal

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

Rivaroxaban | ICB |

Herzinsuffizienz - medikamentöse Therapie

"Unhappy Triad": Aus für ASS in der Primärprophylaxe? (ASPREE)

Auf dem kürzlich abgehaltenen ESC-Kongress in München wurden die ernüchternden Ergebnisse der ARRIVE- und ASCEND-Studien zum Einsatz von ASS in der Primärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen vorgestellt (siehe hierzu auch: Studientelegramm 42-2018-3/3). Keinen Monat später folgte nun die Vorveröffentlichung einer weiteren Studie zur Primärprophylaxe mit ASS: Die in australischer und U.S.-amerikanischer Zusammenarbeit durchgeführte ASPREE-Studie.

Als für Primärpräventionsstudien untypischer kombinierter Endpunkt wurde das "Disability-Free Survival" gewählt, definiert als Überleben ohne Demenz oder persistierende körperliche Behinderung. Eingeschlossen wurden körperlich und geistig fitte Menschen, die bei Studieneinschluss mind. 70 Jahre alt waren (bzw. im U.S.-amerikanischen Kollektiv mind, 65 Jahre bei Studienpatienten mit hispanischer oder afroamerikanischer Ethnizität). Es erfolgte eine Randomisierung in Placebo- und Therapiegruppe (letztere mit täglicher Einnahme von 100 mg ASS). Die Studie wurde nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,7 Jahren vorzeitig beendet, da Zwischenanalysen zeigten, dass auch bei Fortsetzung kein signifikanter Benefit von ASS erreicht werden würde.

Insg. zeigte ASS keinen Vorteil für den primären Endpunkt des "Disability-Free Survival" (21,5 Ereignisse pro 1.000 Personenjahre bei ASS vs. 21,2 Ereignisse pro 1.000 Personenjahre bei Placebo). Während die Anzahl schwerer Blutungen in der ASS-Gruppe erwartungsgemäß höher war, überraschte die ebenfalls höhere Gesamtsterblichkeit, die als sekundärer Endpunkt analysiert wurde (12,7 Todesfälle pro 1.000 Personenjahre bei ASS vs. 11,1 Todesfälle pro 1.000 Personenjahre bei Placebo). Eine Subanalyse, die separat

im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde, führte dies v.a. auf eine erstaunlicherweise höhere Rate onkologischer Todesfälle in der ASS-Gruppe zurück.

Somit widerlegten ARRIVE, ASCEND und ASPREE gemeinsam die Hypothese des Benefits einer primärprophylaktischen ASS-Einnahme. Vielmehr sollte die Primärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse die Behandlung einer etwaigen Hypercholesterinämie, eine suffiziente Blutdruckkontrolle, Nikotinkarenz und regelmäßige körperliche Aktivität in den Fokus stellen.

Die ASPREE-Studie wurde durch öffentliche Förderprogramme finanziert; Bayer stellte ASS zur Verfügung.

Titel der Studie

Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly

Autoren

McNeil et al.

Journal

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

Acetylsalicylsäure |

Rezidiv- bzw. Sekundärprophylaxe bei Myokardinfarkt | Therapie atherosklerotisch bedingter Erkrankungen

DOAK nach TAVI: Abbruch der GALILEO-Studie

Bei Patienten mit Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) ist das Auftreten von (insb. subklinischen) Thrombosen auf Klappensegeln der TAVI-Prothese eine potentielle Gefährdung. Kohortenstudien wiesen darauf hin, dass eine Antikoagulation dieses Risiko und die Gefahr nachfolgender klinischer Ereignisse mindern könnte. Daraufhin wurden mehrere klinische Studien initiiert, u.a. um den Einsatz von direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) zu untersuchen.

Kürzlich vermeldete das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), dass die von der Firma Bayer gesponsorte GALILEO-Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken vorzeitig gestoppt wurde. In der Studie mit mehr als 1.520 Teilnehmern ohne bekanntes Vorhofflimmern war der Einsatz von Rivaroxaban (Xarelto®) nach TAVI untersucht worden. Die Patienten der Experimentalgruppe erhielten einmal täglich 10 mg Rivaroxaban (in den ersten drei Monaten zusätzlich einmal täglich 75-100 mg ASS), während die Kontrollgruppe mit einmal täglich 75-100 mg ASS (in den ersten drei Monaten zusätzlich mit einmal täglich 75 mg Clopidogrel) behandelt wurde. In der Rivaroxabangruppe hatten sich sowohl eine erhöhte Blutungs- und Thromboemboliegefahr als auch eine höhere Gesamtmortalität gezeigt.

Noch nicht beendet wurde die parallel laufende ATLANTIS-Studie, die in einem ähnlichen Design Apixaban untersucht. Aktuelle Zwischenanalysen weisen nach Aussage des Sponsors nicht auf eine erhöhte Ereignisrate im Apixabanarm hin. Somit muss das abschließende Urteil zum Einsatz von DOAK nach TAVI noch abgewartet werden. Momentan ist das optimale Therapieregime unklar, Rivaroxaban sollte jedoch nicht eingesetzt werden.

Titel der Studie

Rote-Hand-Brief zu Rivaroxaban (Xarelto®): Anstieg von Gesamtmortalität sowie Thromboembolie- und Blutungsereignissen bei Patienten nach TAVI führt zum vorzeitigen Abbruch der GALILEO-Studie

Autoren

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

AMBOSS-Inhalte

Rivaroxaban |

TAVII

Patienteninformationen - Antikoagulanzien

Mehr Herzinfarkte durch Influenzainfektion

Atherosklerose ist ein entzündlicher Prozess. Experimentelle und klinische Arbeiten weisen auf ein erhöhtes Risiko von Plaquerupturen durch akute Infektionen hin. Dass Grippeinfektionen mit akuten Myokardinfarkten assoziiert sind, wird seit vielen Jahren postuliert.

Erstmals haben die Autoren einer Fall-Kontroll-Studie an 364 Myokardinfarkt-Patienten nun untersucht, ob die laborchemisch bewiesene Influenzainfektion mit einem erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt assoziiert ist. Die Infarkte traten in einem Zeitraum von einem Jahr vor bis einem Jahr nach nachgewiesener Influenzainfektion auf. Im "Risikointervall", also innerhalb von 7 Tagen nach Erhebung der Atemwegsprobe zur Testung viraler Atemwegsinfekte, traten 6× mehr Myokardinfarkte auf als im Kontrollintervall (übrige Periode). Dies galt insb. für Influenza A (5,2×) und Influenza B (10.1×).

Die Erkenntnisse sind bedeutsam, da sich durch Influenzaimpfungen möglicherweise Myokardinfarkte verhindern lassen. Außerdem tragen sie zur Schärfung differentialdiagnostischer internistischer Überlegungen bei, da sie zeigen, dass ein wegen Atemwegsinfektion hospitalisierter Patient nicht selten zeitgleich einen Myokardinfarkt erleiden kann.

Titel der Studie

Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection

Autoren

Kwong et al.

lournal

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

Influenza |

Akutes Koronarsyndrom

Figaros HochDRUCKzeit

Afroamerikaner in den USA haben überdurchschnittlich häufig eine unkontrollierte Hypertonie und ebenfalls häufig einen schlechten Zugang zu Gesundheitsleistungen. Im NEJM wurden nun Ergebnisse einer randomisierten, aber unorthodoxen Studie vorveröffentlicht, die 319 afroamerikanische Stammkunden afroamerikanisch geführter "Barber Shops" mit systolischem Blutdruck von ≥140 mmHg einschloss.

Die "Barber Shops" wurden in einem Cluster-Design zwei verschiedenen Gruppen zugeordnet: Entweder einer pharmakologisch geleiteten Interventionsgruppe, in welcher Friseure ihre Kunden und Pharmazeuten mit dem Ziel einer antihypertensiven Therapiesteuerung zusammenführten, oder einer aktiven Kontrollgruppe, in welcher Friseure ihren Kunden Lebensstilmodifikation und konventionelle Vorstellungstermine bei Ärzten empfahlen.

Primärer Endpunkt war die Verminderung des systolischen Blutdrucks nach sechs Monaten. Der Ausgangsblutdruck mit durchschnittlich 152,8 mmHg bzw. 154,6 mmHg war in beiden Studiengruppen vergleichbar. Nach sechs Monaten fiel der Blutdruck in der Interventionsgruppe um 27,0 mmHg (auf 125,8 mmHg), in der aktiven Kontrollgruppe jedoch nur um 9,3 mmHg (auf 145,4 mmHg). In der Interventionsgruppe sank der Blutdruck also um 22 mmHg stärker, ohne dass überproportional viele Nebenwirkungen auftraten.

Obgleich sich diese Studie und ihr soziologischer Hintergrund sicherlich nicht direkt auf Deutschland übertragen lassen, weist sie allgemein auf die Möglichkeiten hin, mittels unkonventioneller Interventionsansätze auch "arztfernere" Patienten mit chronischen Erkrankungen zu einer kardiovaskulären Prävention zu motivieren.

Titel der Studie

A Cluster-Randomized Trial of Blood-Pressure Reduction in Black Barbershops

Autoren

Victor et al.

Journal

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

Therapierefraktäre arterielle Hypertonie | Zielblutdruckwerte |

Hypertensive Krise - Therapiegrundsätze

Statin loading dose vor Koronarintervention bei akutem Koronarsyndrom? (SECURE-PCI)

Statine sind in der Nachbehandlung des akuten Koronarsyndroms (ACS) seit Jahren fest etabliert, nachdem mehrere Studien ihren Nutzen in der Sekundärprävention klar belegt haben. Es ist jedoch bisher nicht belegt worden, für wann der ideale Zeitpunkt des Therapiebeginns festzusetzen ist.

In der SECURE-PCI Studie wurden 4.191 Patienten mit ACS in eine Statingruppe (Atorvastatin) und eine Placebogruppe randomisiert, Einnahmezeitpunkte waren unmittelbar vor und 24h nach der Prozedur. Der kombinierte primäre Endpunkt (Gesamtsterblichkeit, Myokardinfarkt, Schlaganfall. ungeplante Koronarrevaskularisation) unterschied sich nicht signifikant in den beiden Behandlungsgruppen bei Betrachtung aller eingeschlossenen Patienten. In der Gruppe der Patienten, die einer Koronarintervention (PCI) zugeführt wurden (ca. 65%), war hingegen der primäre Endpunkt nach 30 Tagen signifikant (6,0 vs. 8,2%, p = 0,02) reduziert. Dies galt insb. für Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI), bei denen der primäre Endpunkt um 34% reduziert wurde.

Da dieser frühe Effekt nicht auf eine Atherosklerose-Reduktion durch LDL-Cholesterinsenkung zurückgeführt werden kann, werden pleiotrope Effekte der Statine, wie eine Reduktion von Inflammation, oxidativem Stress, mikrovaskulärer Obstruktion oder endothelialer Dysfunktion, als mögliche Mechanismen diskutiert.

Das positive Ergebnis der Subgruppenanalyse von SECURE-PCI eröffnet zumindest die Perspektive, dass eine direkte Statintherapie bei ausgewählten ACS-Patienten, ähnlich wie die Behandlung mit einem P2Y12-Inhibitor wie Prasugrel oder Ticagrelor, Einzug in die Akutbehandlung des Myokardinfarkts finden könnte.

Titel der Studie

Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome

Autoren

Berwanger et al.

Journal

JAMA

AMBOSS-Inhalte

Akutes Koronarsyndrom | Statine | Lipidsenker 2. Wahl

Health Tech: Früherkennung von Vorhofflimmern durch Smartwatches?

Die Früherkennung des Vorhofflimmerns ist aufgrund der üblicherweise fehlenden Warnsymptome schwierig, aber im Hinblick auf das damit verbundene stark erhöhte Schlaganfallrisiko von großem Interesse. Während eine Detektion durch implantierbare Event-Recorder wegen ihrer Invasivität nicht zur breiten Anwendung im Sinne eines Screenings sinnvoll ist, könnten die von vielen Menschen genutzten Smartwatches durch die Verarbeitung ihrer Sensordaten mittels selbstlernender Algorithmen hierfür gut geeignet sein.

Eine multinationale Kohortenstudie untersuchte jetzt, inwieweit mit großen Datenmengen und sog. tiefen neuronalen Netzwerken die Detektion von Probanden mit Vorhofflimmern aus den Daten der von ihnen getragenen Smartwatch möglich ist.

Entwickelt und trainiert wurde der verwendete Algorithmus zuvor an 6.682 Probanden der Health-eHeart-Studie, die über eine App an einer Befragung teilnahmen und ihre Sensordaten (insg. 57.675 Personenwochen) teilten. Im Anschluss wurde der Algorithmus zur Validierung an einer Kohorte von 51 Patienten mit gesichertem Vorhofflimmern getestet, welche sich zur Vorbereitung einer Kardioversion in stationärer Behandlung befanden. Darüber hinaus führte man eine erneute Testung an 1.617 ambulanten Probanden durch, von denen 4% angegeben hatten, dass bei ihnen ein ärztlich beschriebenes persistierendes Vorhofflimmern vorläge (dies entsprach dem Referenzstandard zur Erfolgskontrolle).

Während der Algorithmus in der stationären Kardioversions-Kohorte starke Gütekriterien bei der Vorhersage von Vorhofflimmern aufwies (hohe Sensitivität und Spezifität von 98% bzw. 90,2%

sowie hoher positiver und negativer prädiktiver Wert von 90,9 bzw. 97,8), zeigte sich in der ambulanten Kohorte nur eine moderate Eignung des Algorithmus zum Screening des Vorhofflimmerns (Sensitivität und Spezifität 67,7% bzw. 67,6%, positiver und negativer prädiktiver Wert 7,9 bzw. 98,1). So hatte der Algorithmus in dieser Kohorte die Daten von Teilnehmern ohne Vorhofflimmern teils fälschlicherweise als Vorhofflimmern eingestuft. Ein solcher "falscher Alarm" wäre für eine Umsetzung als Massenscreening ungünstig. Der niedrige positive prädiktive Wert des Screenings war dabei allerdings die Folge der niedrigen Prävalenz für Vorhofflimmern in der Studienpopulation (4%).

Obwohl der Algorithmus hier also verbesserungsfähig scheint, zeigt die Studie auf, in welche Richtung sich Krankheitsfrüherkennung im Zuge der Ausweitung neuer Technologien in Zukunft entwickeln könnte.

Die Softwarefirma, die den Studienalgorithmus entwickelte, wurde von zwei ehemaligen Google-Mitarbeitern gegründet. Ein Teil der Studienautoren sind Mitarbeiter der Softwarefirma oder finanziell mit dieser verbunden.

Titel der Studie

Passive Detection of Atrial Fibrillation Using a Commercially Available Smartwatch

Autoren

Tison et al.

Journal

JAMA: Cardiology

AMBOSS-Inhalte

Diagnostik des Vorhofflimmerns | Ätiologie des Schlaganfalls | Testgütekriterien

Kardioprotektion durch Gliflozine: Canagliflozin in der CANVAS-Studie

Canagliflozin zählt zu den blutzuckersenkenden SGLT2-Inhibitoren, deren potentielle kardioprotektiven Effekte in den letzten Jahren in großen randomisierten Studien erkannt wurden: Im prospektiven CANVAS-Programm (Akronym für Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) wurden 10.142 Typ-2-Diabetiker mit hohem kardiovaskulären Risiko in eine Canagliflozin- und eine Placebogruppe randomisiert und über 188 Wochen bezüglich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse untersucht. Wie das New England Journal of Medicine (NEJM) im Vorjahr berichtet hatte, war die Canagliflozingruppe signifikant überlegen.

Das Journal Circulation berichtet nun über eine interessante Subgruppenanalyse der CAN-VAS-Studie. Hierbei wurden die Patienten bezüglich kardiovaskulärer Todesfälle oder Hospitalisation aufgrund von kardialer Dekompensation nachverfolgt. Durch die Canagliflozineinnahme wurde das Risiko für beide primären Endpunkte unabhängig von der eingenommenen Dosierung (Patienten erhielten 100 oder 300 mg Canagliflozin) signifikant verringert. Neu ist dabei auch, dass insb. Patienten mit vorbekannter Herzinsuffizienz (1.461 Teilnehmer, entsprechend 14,4% der gesamten Studienkohorte) von Canagliflozin zusätzlich zur bereits etablierten Herzinsuffizienzmedikation profitieren.

Für Patienten ohne vorbekannte Herzinsuffizienz konnte jedoch kein kardiovaskulärer Benefit gezeigt werden. Diese unterschieden sich allerdings auch strukturell hinsichtlich ihrer Vorerkrankungen und Vormedikation vom Kollektiv der Herzinsuffizienz-Patienten.

Bezüglich der Sicherheit zeigte sich unter der Einnahme von Canagliflozin ein erhöhtes Risiko für Amputationen, Frakturen und Volumendepletion (letzteres infolge des Wirkmechanismus einer erhöhten renalen Glucoseausscheidung mit osmotischer Diurese).

Zusammenfassend konnte bei CANVAS ein Benefit von Canagliflozin bzgl. des Auftretens von Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Ereignissen bei Typ-2-Diabetikern beobachtet werden. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen der EMPA-REG Outcome-Studie, die bereits ähnliche kardioprotektive Wirkungen von Empagliflozinen zeigen konnte. Canagliflozin wird in Deutschland derzeit nicht vertrieben.

Die Studie wurde durch Janssen Research & Development unterstützt.

Titel der Studie

Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus, Results From the CANVAS Program

Autoren

Rådholm et al.

Journal

Circulation

AMBOSS-Inhalte

SGLT2-Inhibitoren | Stufenschema für Typ-2-Diabetiker | Übersicht der Antidiabetika-Gruppen

ESC I: Mitralklappeninsuffizienz: Mageres Outcome für minimal-invasive Verfahren (MITRA-FR)

Die Anzahl minimal-invasiver Herzklappeninterventionen ist in den letzten Jahren massiv gestiegen. Während die ESC-Leitlinien bei schwerer Aortenklappenstenose zumindest im Kollektiv symptomatischer Patienten mit hohem OP-Risiko eine Indikation zur minimal-invasiven Intervention (TAVI) sehen, war die Datenlage bezüglich perkutaner Therapien bei Mitralklappeninsuffizienz bisher gering.

Die MITRA-FR Studie randomisierte nun jeweils 152 Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und einer Herzinsuffizienz mit verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (15–40%) in eine Interventionsgruppe (medikamentöse Therapie und perkutane Mitralklappensanierung) sowie eine Kontrollgruppe (rein medikamentöses Therapieregime). Der primäre Endpunkt setzte sich aus Todesfällen jedweder Genese und ungeplanten Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz innerhalb von 12 Monaten zusammen.

Dieser Endpunkt trat bei 54,6% der Patienten in der Interventionsgruppe und bei 51,3% der Patienten in der Kontrollgruppe auf (Odds Ratio 1,16; 95% KI, 0,73–1,84; p = 0,53). Sowohl die Gesamtsterblichkeit als auch die Zahl ungeplanter Krankenhausaufnahmen waren in der Interventionsgruppe tendenziell (aber nicht signifikant) häufiger. Auch echokardiographisch zeigten sich eher enttäuschende Ergebnisse, da bei zahlreichen Patienten nach dem Eingriff deutliche Klappeninsuffizienzen verblieben.

Diese Studie unterstreicht, dass ähnlich wie in der Pharmakotherapie auch beim Einsatz interventioneller Maßnahmen der Nachweis eines Benefits in randomisierten Studien erbracht werden muss. Dies gelang MITRA-FR nicht – zumindest bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und symptomatischer Herzinsuffizienz mit verminderter Eiektionsfraktion.

Die Studie wurde von Abbott Vascular unterstützt, einem Hersteller minimal-invasiver Medizingeräte.

Titel der Studie

Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation

Autoren

Obadia et al.

Journal

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

Mitralklappeninsuffizienz | Auskultationskurs Herz | Therapie der kardialen Dekompensation

Bluthochdrucktherapie in der Schwangerschaft

Es existiert bisher wenig Evidenz zur Behandlung der arteriellen Hypertonie bei schwangeren Frauen, die in Form einer vorbestehenden Hypertonie, Gestationshypertonie oder Präeklampsie auftreten kann. Auf dem Kongress der European Society of Cardiology (ESC) in München wurden nun neue Leitlinien zu kardiovaskulären Erkrankungen bei Schwangeren vorgestellt. Diese befassen sich auch mit der Bluthochdrucktherapie und betonen die geringe Evidenzlage.

Der Beginn einer antihypertensiven Therapie bei Schwangeren wird hier ab persistierenden Blutdruckwerten von ≥150/95 mmHg empfohlen. Bei Vorliegen einer Gestationshypertonie oder vorbestehender Hypertonie mit neu aufgetretener Proteinurie (sog. Pfropfeklampsie) oder Hypertonie mit subklinischem Organschaden bzw. Symptomen sollte bereits bei Werten >140/90 mmHg behandelt werden. Als Medikamente werden Methyldopa, Betablocker (insb. Labetalol, nicht jedoch Atenolol) und Calciumantagonisten (insb. Nifedipin) empfohlen. Hierbei werden jedoch Betablocker im Vergleich zu Calciumantagonisten als möglicherweise weniger effektiv diskutiert. Da zudem Nebenwirkungen wie fetale Bradykardie, Wachstumsretardierung und Hypoglykämie drohen, sollten Betablocker vorsichtig eingesetzt werden.

ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker und direkte Renin-Inhibitoren bleiben wegen der Gefahr eines schlechten fetalen und neonatalen Outcomes kontraindiziert. Aufgrund des verminderten Plasmavolumens bei Präeklampsie sollten auch Diuretika möglichst vermieden werden; bei Oligurie kann niedrigdosiertes Furosemid einsetzt werden. Zur Prävention der Eklampsie kann i.v.-Magnesiumsulfat dienen. Allerdings sollte dieses wegen der Gefahr einer Hypotension nicht mit Calciumkanalblockern kombiniert werden.

Titel der Studie

2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy

Autorer

Regitz-Zagrosek et al.

Journal

European Heart Journal

AMBOSS-Inhalte

Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie | Eklampsie | Pharmakotherapie in der Schwangerschaft

Ausblick auf den AHA-Kongress 2018: Die Studie DECLARE-TIMI 58

Am 10. November 2018 fand in Chicago der Jahreskongress der American Heart Association (AHA) statt, auf dem zahlreiche große kardiovaskuläre Phase-3-Studien vorgestellt werden. Darunter auch die Studie DECLARE-TIMI 58, die als dritte große Outcome-Studie nach der EMPA-REG Outcome- und der CANVAS-Studie die kardiovaskuläre Sicherheit antidiabetischer SGLT-Inhibitoren aufzeigen soll.

EMPA-REG Outcome und CANVAS erregten in den letzten Jahren bekanntermaßen großes Aufsehen, da sie nicht nur eine kardiovaskuläre Unbedenklichkeit der neuen Antidiabetika, sondern sogar eine Reduktion kardiovaskulärer Mortalität gezeigt hatten. So wurde für Empagliflozin (EMPA-REG Outcome) und Canagliflozin (CAN-VAS) die Senkung des primären kardiovaskulären Endpunkts (als Kombination aus kardiovaskulären Todesfällen, Schlaganfällen und Myokardinfarkten, auf englisch als "MACE" für Major adverse cardiac events bezeichnet) nachgewiesen. Von besonderer Bedeutung war außerdem, dass stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz die bei nicht-fatalem Verlauf nicht Bestandteil des primären Endpunktes waren - sogar deutlicher als atherosklerotische Ereignisse (d.h. Myokardinfarkt oder Schlaganfälle) reduziert wurden. In Studientelegramm 12-2018-2/3 und Studientelegramm 38-2018-3/3 hatten wir bereits hierüber berichtet.

Die DECLARE-TIMI 58 Studie untersuchte nun in einem placebokontrollierten randomisierten Studiendesign an über 17.000 erwachsenen Typ-2-Diabetikern die kardiovaskulären Effekte von Dapagliflozin. Als Reaktion auf die vorangegangenen Ergebnisse wurde dem primären kardiovaskulären Endpunkt dabei als zweiter primärer Endpunkt die Kombination aus stationärer

Aufnahme wegen Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod hinzugefügt (sog. myokardialer Endpunkt).

Aus juristischen Gründen erfolgte nun bereits vor dem AHA-Kongress eine Veröffentlichung der Ergebnisse. Interessanterweise konnte hierbei - ähnlich wie bei EMPA-REG Outcome und CANVAS - eine signifikante Reduktion des myokardialen Endpunkts erreicht werden, was einen besonderen Vorteil für Herzinsuffizienz-Patienten nahelegt. Die Anzahl atherosklerotischer Ereignisse hingegen wurde im Gegensatz zu den zwei Vorgängerstudien hier nicht signifikant gesenkt. Bis zur Studienveröffentlichung kann nur spekuliert werden, ob die diskrepanten Ergebnisse der drei SGLT-Inhibitoren auf eine unterschiedliche Wirkung der verschiedenen SGLT-Präparate (z.B. durch eine unterschiedlich starke Affinität zu SGLT-1 und SGLT-2) zurückgeführt werden können.

Die DECLARE-TIMI 58 Studie wurde von Astra-Zeneca und Bristol-Myers Squibb gesponsert.

Titel der Studie

Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI 58)

Autoren

Wiviott et al.

AMBOSS-Inhalte

SGLT2-Inhibitoren | Übersicht der Antidiabetika-Gruppen | Stufenschema für Typ-2-Diabetiker

Contra OMEGA-3-Fettsäuren zur kardiovaskulären Risikoreduktion (ASCEND)

Im Studientelegramm 15-2018-1/4 wiesen wir bereits auf die unklare Evidenz der Gabe von Omega-3-Fettsäuren zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse hin und fassten die Meta-analyse von Aung et al. zusammen, die keinen eindeutigen Benefit zeigte. Jedoch standen zu dem Zeitpunkt die Ergebnisse weiterer Interventionsstudien (ASCEND, VITAL, STRENGTH, REDUCE-IT) mit insg. 54.354 Probanden zur Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren noch aus.

Im New England Journal of Medicine wird nun das Ergebnis der ASCEND-Studie berichtet. ASCEND untersuchte einerseits die prophylaktische Gabe von ASS (vgl. Studientelegramm 42-2018-3/3), andererseits die Einnahme von 1 g Omega-3-Fettsäuren täglich vs. Placebo bei 15.480 Patienten mit Diabetes mellitus ohne prävalente kardiovaskuläre Erkrankungen. Primärer Endpunkt war das erste schwere vaskuläre Ereignis (Myokardinfarkt, transiente ischämische Attacken, Schlaganfall oder vaskulärer Todesfall mit Ausschluss von intrakraniellen Hämorrhagien). Das kombinierte sekundäre Outcome war definiert durch das Auftreten eines ersten schweren vaskulären Ereignisses - wie oben definiert - oder jedwede arterielle Revaskularisation. In Einklang mit der Metaanalyse von Aung et al. zeigte sich kein Benefit durch die Gabe von Omega-3-Fettsäuren nach einem mittleren Follow-Up von 7,4 Jahren. Schwere vaskuläre Ereignisse traten bei 689 Patienten (8,9%) der Interventionsgruppe und bei 712 (9,2%) Patienten der Placebogruppe auf (rate ratio, 0,97; 95% CI 0.87-1.08; p = 0.55). Der kombinierte sekundäre Endpunkt trat bei 882 Patienten (11,4%) der Interventionsgruppe und bei 887 Patienten (11,5%) der Placebogruppe (rate ratio, 1,00; 95% Cl, 0,91-1,09) auf.

Offen bleibt jedoch auch nach Publikation der ASCEND-Studie, ob höhere Dosen von Omega-3-Fettsäuren (3–4 g pro Tag) von Vorteil sind und Triglyceride im Blut senken. Dies wird in den STRENGTH- und REDUCE-IT-Studien untersucht. In der ASCEND-Studie selbst erfolgte keine Bestimmung von Triglyceriden.

ASCEND wurde von der British Heart Foundation, dem U.K. Medical Research Council und der Cancer Research U.K. unterstützt. Bayer stellte ASS und Placebo, Solvay, Abbott und Mylan stellten Omega-3-Fettsäuren und Placebo zur Verfügung.

Titel der Studie

Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus

Autoren

The ASCEND Study Collaborative Group

Journal

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

Fettsäuren |

Lipide, Fettstoffwechsel und Dyslipidämien | Diabetes mellitus

Pro OMEGA-3-Fettsäuren zur kardiovaskulären Risikoreduktion (REDUCE-IT)

Nahezu zeitgleich mit der Publikation der ASCEND-Studie, die keinen Benefit für den Einsatz von Omega-3-Fettsäuren bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne prävalente kardiovaskuläre Ereignisse nachweisen konnte, wurden erste Ergebnisse der REDUCE-IT-Studie vorveröffentlicht. REDUCE-IT unterscheidet sich von ASCEND durch die höhere Dosierung von Omega-3-Fettsäuren (4 g täglich). Zudem wurden nur solche Patienten eingeschlossen, die einerseits LDL-Cholesterin-Werte im Normbereich aufwiesen (41-100 mg/dL), andererseits aber erhöhte Triglyceride (150-499 mg/dL). Alle Probanden hatten entweder Diabetes mellitus und einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor, oder hatten bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten.

Der primäre Endpunkt war das erste Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisation, instabile Angina pectoris mit stationärer Aufnahme oder kardiovaskuläre Todesfälle). Nach ersten Mitteilungen des Sponsors der Studie, Amarin Corporation, gelang eine signifikante relative Risikoreduktion von 25% bezogen auf den primären Endpunkt. Detaillierte Studienergebnisse wurden auf der Jahrestagung der American Heart Association (AHA) am 10. November in Chicago präsentiert.

Der Unterschied zu ASCEND ergibt sich möglicherweise aus der Selektion von Patienten mit Hypertriglyceridämie und der höheren Dosierung der Omega-3-Fettsäuren, die eine effektive Senkung von Triglyceriden ermöglichen könnte. Das Studientelegramm wird nachberichten, wenn weitere relevante Resultate publiziert werden.

Titel der Studie

Reduction of Cardiovascular Events With EPA – Intervention Trial (REDUCE-IT)

Autoren

Bhatt et al.

AMBOSS-Inhalte

Risikoadaptierte LDL-Cholesterineinstellung mit Statinen | Triglyceride | Patienteninformationen – Cholesterin

Neue Subgruppenanalysen aus EMPA-REG Outcome suggerieren einen blutzuckerunabhängigen Effekt von Empagliflozin

Über den kardiovaskulären Benefit von SGLT2-Inhibitoren, der sich in den Studien EMPA-REG Outcome, CANVAS und DECLARE-TIMI 58 zeigte, haben wir wiederholt im Studientelegramm diskutiert. (Siehe hierzu u.a. Studientelegramm 46-2018-1/3, Studientelegramm 38-2018-3/3 und Studientelegramm 15-2018-3/3)

Subgruppenanalysen der EMPA-REG Outcome-Studie zeigten nun, dass auch nahezu unabhängig vom HbA1c-Wert bei Studienbeginn sowie unabhängig von der induzierten HbA1c-Senkung in den ersten Studienwochen eine kardiovaskuläre Protektion durch Empagliflozin nachweisbar ist. Primärer atherosklerotischer Endpunkt war dabei das Auftreten eines Schlaganfalls, Myokardinfarkts oder der kardiovaskulär bedingte Tod eines Probanden. Auch der positive Effekt von Empagliflozin auf die Häufigkeit stationärer Aufnahmen aufgrund von Herzinsuffizienz war von den HbA1c-Werten unabhängig.

Nachdem gezeigt wurde, dass der blutzuckersenkende Effekt von SGLT2-Inhibitoren im Vergleich zu anderen Diabetesmedikamenten eher gering ist, werden diese Wirksubstanzen zunehmend als Medikamente zur Prävention und Therapie der kardiovaskulären Komorbiditäten von Diabetikern betrachtet – und weniger als eigentliches antidiabetisches Medikament.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse unterstützen diesen Trend. So diskutieren aktuelle Empfehlungen der American Diabetes Association und der European Association for the Study of Diabetes bereits den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren bei kardiovaskulären Risikopatienten mit Diabetes, deren Hba1c durch andere Antidiabetika bereits ausreichend kontrolliert ist. In zukünftigen Studien zur Kardio- und Nephroprotektion

wird sogar der Einschluss von Risikopatienten ohne Diabetes mellitus geplant.

Titel der Studie

Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus

Autoren

Inzucchi et al.

Journal

Circulation

AMBOSS-Inhalte

SGLT2-Inhibitoren | Übersicht der Antidiabetika-Gruppen | Diabetische Makroangiopathie

Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte bei Diabetikern nach bariatrischer Chirurgie

Randomisierte Studien haben bereits die Überlegenheit bariatrischer Chirurgie gegenüber oralen Antidiabetika in der Optimierung der Diabeteskontrolle stark übergewichtiger Patienten gezeigt. Inwiefern eine solche OP auch kardiovaskuläre Endpunkte dieser Patienten verbessern kann, ist bisher noch unklar.

In einer für die Untersuchung einer chirurgischen Methode sehr großen Kohortenanalyse wurden nun 5.301 übergewichtige Diabetiker nach bariatrischer Operation (BMI ≥35) mit 14.934 (gematchten) Fällen medikamentöser Therapie verglichen. Explizit wurde dabei untersucht, ob sich nach bariatrischer Chirurgie koronare und zerebrovaskuläre Ereignisse seltener zeigten. In der OP-Kohorte hatten 76% der Patienten eine Roux-Y-Anastomose, 17% eine Magenteilresektion und weitere 7% ein Magenband erhalten.

Während einer fünfjährigen Follow-up-Periode wurde eine signifikante Senkung des Risikos für makrovaskuläre Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus ACS, PCI, CABG, Hirninfarkt sowie Stenteinlage oder Endarteriektomie bei Karotisstenose) beobachtet (2,1% vs. 4,3% nach 5 Jahren; HR: 0,6). Dabei war das Risiko für rein koronare Ereignisse signifikant reduziert (1,6% vs. 2,8% nach 5 Jahren; HR: 0,64), während das Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse nicht statistisch signifikant verändert war. Wenngleich die Studie aufgrund ihres retrospektiven Designs mit entsprechenden Limitationen behaftet ist, ist dies eine der wenigen mit klaren Endpunkten belegten Analysen einer chirurgischen Methode.

Insb. bei Typ-2-Diabetikern, bei denen nur wenige pharmakotherapeutische Ansätze eine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte erbrachte (das Studientelegramm berichtete mehrfach), könnte diese Methode ein erfolgversprechender Ansatz

sein und sollte bei Beratung und Therapieplanung berücksichtigt werden.

Titel der Studie

Association Between Bariatric Surgery and Macrovascular Disease Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Obesity

Autoren

Fisher et al.

Journal

JAMA

AMBOSS-Inhalte

Roux-Y-Anastomose | Diabetische Makroangiopathie | Patienteninformationen - Diabetes mellitus

Nochmals ein AHA-Effekt – Sacubitril bei akuter kardialer Dekompensation (PIONEER-HF)

Die PARADIGM-HF-Studie zeigte im Jahr 2014, dass die Kombinationstherapie mit Sacubitril-/Valsartan (Entresto®) in einem ausgewählten Kollektiv von Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz gegenüber der konventionellen Therapie mit einem ACE-Hemmer zu einer Prognoseverbesserung führt.

Auf dem Kongress der American Heart Association (AHA) wurde nun ergänzend die PIO-NEER-HF-Studie vorgestellt, die nicht Patienten mit einer stabilen Herzinsuffizienz, sondern mit akuter kardialer Dekompensation untersuchte.

Alle eingeschlossenen Patienten hatten eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Eiektionsfraktion (HFrEF) und wurden wegen akuter Dekompensation stationär aufgenommen. Nach hämodynamischer Stabilisierung erhielten 881 Patienten randomisiert entweder Sacubitril-/Valsartan (Zieldosis: 97/103 mg zweimal täglich) oder Enalapril (Zieldosis: 10 mg zweimal täglich). Der primäre Endpunkt war definiert als die über die Zeit gemittelten Veränderungen des NT-proBNP in den Wochen 4 und 8 im Vergleich zum Ausgangswert. Die mittlere Reduktion des NT-proBNP war in der Sacubitril-/Valsartan-Gruppe ausgeprägter als in der Enalaprilgruppe (-46,7% vs. -25,3%; ratio of change 0.71: 95% Konfidenzintervall [KI]. 0.63-0.81: p < 0.001). Es konnte in keiner der beiden Gruppen ein signifikant häufigeres Auftreten von Hyperkaliämie, symptomatischen Hypotensionen. Angioödemen oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion festgestellt werden.

Obwohl sich die Studie primär auf Laborveränderungen fokussierte, wurde auch beobachtet, dass erneute stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz unter Sacubitril/Valsartan seltener als unter Enalapril erfolgten.

Diese Ergebnisse unterstützen die bisherigen Studienergebnisse darin, dass Sacubitril-/Valsartan eine gegenüber ACE-Hemmern prognostisch relevante Weiterentwicklung in der Herzinsuffizienztherapie darstellt.

Die Studie wurde von Novartis gesponsert, dem Hersteller von Sacubitril-/Valsartan.

Titel der Studie

Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure

Autoren

Velazquez et al.

Journal

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

Neprilysin-Inhibitoren bei Herzinsuffizienz | Kardiale Dekompensation – Stationäres Management | Herzinsuffizienz – Gefährliche Pharmakotherapien

Wickelt weiter – Direkter Start einer Kompressionstherapie bei TVT verhindert postthrombotisches Syndrom

Nach einer tiefen Venenthrombose (TVT) kann es zu einem postthrombotischen Syndrom mit anhaltender Schwellung, Schmerzen und konsekutiver Bewegungseinschränkung kommen. Welche Rolle dabei ein residueller Verschluss der betroffenen Venen spielt und ob dieser und die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms durch sofortige Kompressionstherapie verhindert werden kann, ist unklar.

In einer niederländischen multizentrischen Studie erhielten 592 Patienten mit sonographisch gesicherter TVT neben einer Antikoagulation entweder keine Kompression innerhalb der ersten 24h oder eine sofortige Kompression mittels Kompressionsverband oder Stützstrümpfen (35 mmHg). Als Endpunkte der Studie wurden das Auftreten von Re-Thrombosen, eines postthrombotischen Syndroms und ein persistierender Verschluss der betroffenen Venen definiert. Eine sonographische Befunderhebung erfolgte nach 6 und 24 Monaten.

Patienten, die eine sofortige Kompressionstherapie erhielten, zeigten signifikant weniger residuelle thrombotische Verschlüsse (46% vs. 67%, p = 0,005). Patienten, bei denen die betroffenen Venen wieder frei durchgängig waren, entwickelten seltener ein postthrombotisches Syndrom (46% vs. 54%, p = 0,013). Die sofortige Kompression hatte keinen Einfluss auf das Auftreten von Re-Thrombosen.

Insg. scheint die sofortige Kompression einen positiven Effekt auf die Auflösung der TVT und die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms zu haben. Allerdings handelt es sich bei diesen neuen Analysen um eine sekundäre Auswertung der IDEAL DVT Studie, die randomisert Kompressionstherapie individualisierter Dauer gegenüber einer Standardtherapie über 24 Monate verglich.

Titel der Studie

Reduced incidence of vein occlusion and postthrombotic syndrome after immediate compression for deep vein thrombosis

Autoren

Amin et al.

Journal

Blood

AMBOSS-Inhalte

Medizinische Kompressionsstrümpfe | Phlebothrombose-Risikorechner (Wells-Score) | Tiefe Beinvenenthrombose

PCSK9-Inhibitoren und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom (ODYSSEY-OUTCOMES)

Der Nutzen von PCSK9-Inhibitoren durch Reduktion des LDL-Cholesterins konnte in der FOURIER- und SPIRE-Studie bereits bei Patienten mit stabiler KHK oder hohem kardiovaskulären Risiko gezeigt werden.

Das NEJM veröffentlichte nun die lang erwarteten Ergebnisse der ODYSSEY-OUTCOMES-Studie, über die wir bereits im April diesen Jahres vorab berichtet hatten (siehe Studientelegramm 22-2018-3/3). In dieser multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde der PCSK9-Inhibitor Alirocumab (s.c.-Gabe alle 2 Wochen) bei 18.924 Patienten aus 57 Ländern mit Placebo verglichen. Alle eingeschlossenen Patienten hatten innerhalb der letzten 12 Jahre ein akutes Koronarsvndrom erlitten sowie unter maximal möglicher Statintherapie ein LDL-Cholesterin >70 mg/dL, Nicht-HDL-Cholesterin >100 mg/dL oder Apolipoprotein B >80 mg/dL aufgewiesen. Die Patienten wurden über 2,8 Jahre bezüglich des primären kombinierten Endpunkts aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, stationärer Krankenhausaufnahme wegen instabiler Angina pectoris oder Tod aufgrund einer KHK nachverfolgt.

Dieser trat bei 9,5% der Patienten in der Therapiegruppe und 11,1% in der Placebogruppe auf (HR: 0,85; 95% CI: 0,78–0,93; p < 0,001); auch bezüglich der Gesamt-Todesfälle zeigte sich ein Vorteil in der Alirocumabgruppe (3,5% vs. 4,1%; HR 0,85; 95% CI: 0,73–0,98), nicht aber bezüglich kardiovaskulärer Todesfälle. Da in dem vordefinierten Studiendesign primär bezüglich kardiovaskulärer Todesfälle getestet wird, darf der Unterschied in der Gesamtmortalität nicht als signifikant gewertet werden. Die Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar, lokale Hautreaktionen an der Einstichstelle traten

jedoch bei Alirocumabgabe häufiger auf (3,8% vs. 2,1%; p<0,001). Der größte Vorteil der Therapie war erwartungsgemäß bei Patienten mit einem LDL >100 mg/dL zu beobachten. In absoluten Zahlen mussten in der Gesamtgruppe 49 Patienten über 4 Jahre behandelt werden (bei einem Baseline LDL >100 mg/dL 16 Patienten), um einen primären Endpunkt zu verhindern (NNT= 49 bzw. 16).

Zusammenfassend war das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit vorherigem akutem Koronarsyndrom und bereits etablierter Statintherapie unter Alirocumabtherapie somit niedriger als unter Placebo.

Die Studie wurde gesponsert durch Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals.

Titel der Studie

Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome

Autoren

Schwartz et al.

Journa

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

PCSK9-Hemmer |

Lipide |

Risikoadaptierte LDL-Cholesterineinstellung mit Statinen

Überversorgung gezielt abbauen – BZ-Kontrollen bei nicht-insulinpflichtigen Diabetikern

Die US-amerikanische Initiative "Choosing wisely" ("Klug entscheiden") empfiehlt, bei Patienten mit stabilem Typ-2-Diabetes auf mehrfache tägliche Blutzuckermessungen zu verzichten, wenn diese keine Medikamente mit Hypoglykämierisiko einnehmen. Diese Empfehlung beruht auf robuster Evidenz, einschließlich eines Cochrane-Reviews von 12 randomisierten Studien mit über 3.000 Patienten.

In einer retrospektiven Analyse aus der US-amerikanischen Datenbank "Clinformatics Data-Mart" untersuchten Kevin Platt et al. nun, wie häufig bei 370.740 nicht-insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern Blutglucose-Teststreifen verordnet wurden. 86.747 (23.4%) der Patienten erhielten mind. dreimal innerhalb eines Jahres Blutglucose-Teststreifen. 32.773 dieser Patienten hatten eine antidiabetische Medikation ohne Hypoglykämierisiko, 19.047 Patienten sogar keinerlei antidiabetische Medikation.

Die Kosten betrugen im Median 325,54\$ pro Patient und pro Jahr. Obgleich ähnliche Zahlen für Deutschland nicht vorliegen, ist zu befürchten, dass häusliche Blutzuckermessungen auch hierzulande zu häufig durchgeführt werden. Es bleibt abzuwarten, ob eine ähnliche Empfehlung auch in die Klug-Entscheiden-Initiative der DGIM aufgenommen wird.

Titel der Studie

Assessment of Self-monitoring of Blood Glucose in Individuals With Type 2 Diabetes Not Using Insulin

Autoren

Platt et al.

Journal

JAMA Internal Medicine

AMBOSS-Inhalte

Blutzuckermessungen | Klug-entscheiden-Initiative der DGIM | Klug entscheiden in der Endokrinologie

Prävention von osteoporotischen Frakturen (SCOOP)

Trotz ihrer erwiesenen Wirksamkeit zur Prävention osteoporotischer Frakturen werden Bisphosphonate und andere die Knochendichte erhöhende Medikamente selten verordnet. Häufig werden die Nebenwirkungen von verordnenden Ärzten und Patienten größer als der potentielle Benefit erachtet. Erstmals wurde nun in der SCOOP-Studie in einem adäquaten Design untersucht, ob eine populationsbasierte Screeningstrategie zur Identifikation von Risikopatienten und ggf. die Einleitung einer entsprechenden Therapie zu einer Reduktion von Frakturen führt

12.483 Frauen aus Großbritannien (Alter 70–85 Jahre) wurden in einen Screeningarm oder einen Standardarm randomisiert. Im Screeningarm wurden die Teilnehmer zunächst mittels des Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) als Niedrig- oder Hochrisikopatienten charakterisiert; nur bei Hochrisikopatienten wurde nachfolgend eine Knochendichtemessung und in Abhängigkeit von FRAX und Knochendichtemessung ggf. eine Therapie angeraten. Im Standardarm erfolgten keine spezifische Diagnostik oder Therapie.

Erwartungsgemäß wurde in der Screeninggruppe häufiger eine Medikation eingeleitet (15% vs. 4% am Ende des letzten Jahres). Während der primäre Endpunkt (Zeit bis zu einer osteoporotisch bedingten Fraktur) nur tendenziell verbessert wurde, konnte der sekundäre Endpunkt (Zeit bis zu einer Hüftfraktur) signifikant reduziert werden. Dabei ergaben sich im Präventionsarm keine Sicherheitsbedenken.

Betrachtet man die absolute Risikoreduktion mit einer um 0,9% verringerten Frakturrate im Präventionsarm, so müssen rechnerisch 111 Patienten gescreent werden, um eine Fraktur zu verhindern. Die Studie wurde von Arthritis Research UK and vom Medical Research Council finanziert.

Titel der Studie

Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial

Autoren

Shepstone et al.

Journal

The Lancet

AMBOSS-Inhalte

Osteoporose |

Hypokalzämie | Knochengewebe und Knochenstoffwechsel

Kontinuierliche Glucosemessung reduziert die Hypoglykämiegefahr bei Typ-1-Diabetikern (HypoDE)

Die Effektivität einer kontinuierlichen Echtzeit-Glucosemessung (real-time continuous glucose monitoring; rtCGM) zur Vermeidung von Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetikern mit hohem Risikoprofil (d.h. mit reduzierter Hypoglykämie-Wahrnehmung oder stattgehabter schwerer Hypoglykämie) ist bisher nicht ausreichend geklärt.

In der HypoDE-Studie wurden zwischen März 2016 und Januar 2017 149 Patienten aus 12 diabetologischen Praxen in Deutschland im Verhältnis 1:1 in die Gruppe mit rtCGM-System oder in die Kontrollgruppe randomisiert und über 6 Monate bezüglich des Auftretens einer Hypoglykämie (≤3 mmol/L bzw. 54 mg/dL) beobachtet. Im Gegensatz zu vorherigen Studien, die sich auf Patienten mit Insulinpumpentherapie fokussierten, schloss die HypoDE-Studie nur Patienten unter Insulintherapie mit mehreren subkutanen Injektionen täglich ein. Diese Patientengruppe war bisher nur unzureichend erfasst worden.

In der rtCGM-Gruppe konnte die Anzahl der Hypoglykämien von durchschnittlich 10,8 auf 3,5 reduziert werden, während in der Kontrollgruppe die Anzahl beinahe gleich blieb (von 14,4 auf 13,7; p <0,0001). Auch nächtliche Hypoglykämien sowie Blutzuckerwerte ≤3,9 mmol/L bzw. ≤70 mg/dL traten in der rtCGM-Gruppe signifikant seltener auf. Bezüglich des HbA1c-Wertes zeigte sich zwischen den beiden Gruppen sowohl bei Studieneinschluss als auch nach 6 Monaten kein signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend konnte das Auftreten von Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetikern mit hohem Risiko durch das rtCGM-System deutlich reduziert werden.

Die Studie wurde durch Dexcom Inc. finanziell unterstützt.

Titel der Studie

Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial

Autoren

Heinemann et al.

Journal

The Lancet

AMBOSS-Inhalte

Blutzuckermessungen | Insuline | Therapie der Hypoglykämie

SGLT-Inhibitoren zur Nephroprotektion (DECLARE-TIMI 58)

Wir berichteten bereits im Studientelegramm 46-2018, dass nach der CANVAS-Studie und der EMPA-REG-Outcome-Studie nun eine weitere Phase-3-Studie auf den kardiovaskulären Benefit von SGLT-Inhibitoren hinweist: Die DECLARE-TI-MI-58-Studie. Diese Studie (zu Dapagliflozin) wurde inzwischen auf dem Jahreskongress der American Heart Association (AHA) vorgestellt und parallel publiziert.

Hierbei konnten die vorab berichteten Effekte bestätigt werden: Es zeigte sich unter Dapagliflozin eine Reduktion stationärer Aufnahmen wegen kardialer Dekompensation, während die Zahl atherosklerotischer Ereignisse nicht vermindert wurde. Spannend ist nun, dass die bereits in CANVAS und EMPA-REG-Outcome beobachtete Nephroprotektion auch unter Dapagliflozin bestätigt werden konnte. DECLARE-TIMI-58 untersuchte als sekundären kombinierten Endpunkt das Auftreten renaler Ereignisse, definiert durch einen der folgenden Verläufe:

- Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) um ≥40% auf <60 mL/ min/1,73 m² Körperoberfläche
- 2. Eintritt der Dialysepflichtigkeit
- 3. Tod durch renale Ursache
- 4. Tod durch kardiovaskuläre Ursache

In die Studie wurden insg. 17.160 Patienten eingeschlossen und im Median 4,2 Jahre nachbeobachtet – dabei hatten fast 60% der Patienten
keine vorbestehenden atherosklerotischen Vorerkrankungen. Bei 370 Patienten in der Dapagliflozingruppe (4,3%) und 480 Patienten in der
Placebogruppe (5,6%) trat der renale Endpunkt
ein, entsprechend einer Hazard Ratio von 0,76
(95% Konfidenzintervall 0,67-0,87). Auch bei
Ausschluss der kardiovaskulären Todesfälle aus

dem kombinierten renalen Endpunkt blieb der Benefit signifikant.

Erwartungsgemäß wurden unter Dapagliflozin häufiger diabetische Ketoazidosen und genitale Infekte beobachtet. Die unter SGLT-Inhibitoren befürchtete Häufung von Amputation und Fournier-Gangrän blieb jedoch aus (siehe hierzu auch: Studientelegramm 47-2018).

Diese positiven Ergebnisse bestätigen die aktuellen Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD), bei Typ-2-Diabetikern mit hohem kardialen oder renalen Risiko SGLT-Inhibitoren bereits früh im Krankheitsverlauf einzusetzen.

DECLARE-TIMI-58 wurde von den Herstellern von Dapagliflozin (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca) gesponsert.

Titel der Studie

Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Autoren

Wiviott et al.

Journal

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

Gliflozine I

Diabetische Nephropathie |

Therapieempfehlungen für Antidiabetika

Das Ende des Vitamin-D-Hypes? (VITAL)

In den letzten Jahrzehnten wurde Vitamin D zu einem Allheilmittel gegen multiple Zivilisationskrankheiten hochstilisiert. Diese Hoffnung beruhte auf Assoziationsstudien, in denen Menschen mit hohen Vitamin-D-Plasmaspiegeln seltener Krebs- und kardiovaskuläre Erkrankungen erlitten. Evidenz für einen kausalen Zusammenhang fehlte allerdings bislang. Denn die meisten Interventionsstudien fokussierten sich nicht primär auf onkologische oder kardiovaskuläre, sondern auf ossäre oder andere Effekte von Vitamin D. Daher wurde gespannt auf die VITAL-Studie als erste große Interventionsstudie gewartet, die in der Primärprävention spezifisch das Auftreten von onkologischen und kardiovaskulären Erkrankungen unter Vitamin-D-Gabe untersuchte (siehe auch Studientelegramm 46-2018).

Bei der Präsentation der Ergebnisse auf der AHA-Jahrestagung trat nun große Ernüchterung ein: Nachdem 25.871 Probanden mit 2.000 IU Vitamin D3 (Cholecalciferol) täglich oder Placebo behandelt wurden, traten die primären Endpunkte invasive Malignome oder kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskuläre Todesfall) in der Interventionsgruppe im Mittel nach 5,3 Jahren nicht seltener auf (Malignomfälle: 793 Probanden [Vit. D] vs. 824 Probanden [Placebo]; Hazard Ratio 0,96; 95% Konfidenzintervall [KI], 0,88–1,06; p = 0,47; Kardiovaskuläre Ereignisse: 396 Probanden [Vit. D] vs. 409 [Placebo]; Hazard Ratio 0,97; 95% KI 0,85–1,12; p = 0,69).

Auch für einzelne Subkomponenten dieser primären Endpunkte ergab sich kein Benefit durch eine Vitamin-D-Einnahme. Erwähnenswert ist lediglich, dass in der Interventionsgruppe nach mehr als zwei Jahren Studiendauer weniger

krebsassoziierte Todesfälle auftraten, weshalb eine potentielle Langzeitwirkung nicht ausgeschlossen werden kann. Daher ist es begrüßenswert, dass die Nachbeobachtung noch mind. zwei Jahre über das Studienende hinausgeht und weitere Daten ausstehen. Allerdings muss beachtet werden, dass solche sekundären Analysen eine limitierte Aussagekraft haben.

Die VITAL-Studie unterstreicht dennoch erneut, dass Assoziationsstudien keine pathophysiologischen Wirkmechanismen beweisen, und kausale Zusammenhänge durch Interventionsstudien nachgewiesen werden müssen.

Titel der Studie

Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

Autoren

Manson et al.

Journal

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

Vitamin D I

Therapie atherosklerotisch bedingter

Erkrankungen |

Prävention und Gesundheitsförderung

Are you guys drinkers? Wo endet der "gesunde" Alkoholkonsum?

Die Frage, inwieweit moderater Alkoholkonsum kardioprotektiv wirkt, wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Ähnlich kontrovers erscheint die Definition gesundheitlich unbedenklicher Konsummengen. So kommt es, dass sich die Empfehlungen der Fachgesellschaften verschiedener Länder in Bezug auf Alkoholkonsum deutlich unterscheiden: Während Männer in den USA 196 g Alkohol (10 Gläser Bier à 0,5 I Bier) pro Woche trinken "dürfen", wird Briten nur halb so viel empfohlen.

In einer großen britischen Metaanalyse mit 599.912 Studienteilnehmern konnten Angela Wood und Mitarbeiter nun zeigen, dass bereits der Konsum von über 100 g Alkohol pro Woche mit einem Anstieg der Gesamtmortalität assoziiert ist. Im Vergleich zu Studienteilnehmern, die wöchentlich 100 g Alkohol oder weniger tranken, zeigte sich bei 40-jährigen Durchschnittsbürgern mit einem Konsum von >100-≤200 g Alkohol pro Woche bereits eine Verkürzung der Lebenserwartung um sechs Monate. Wöchentliche Trinkmengen von >200-≤350 g Alkohol zeigten schon eine Minderung der Lebenserwartung von 1-2 Jahren und ein wöchentlicher Alkoholkonsum von >350 g pro Woche sogar eine Minderung um 4-5 Jahre. Probanden, die keinerlei Alkohol konsumierten, wurden von der Analyse ausgeschlossen, da sich in dieser Gruppe häufig Menschen befanden, die aufgrund einer Erkrankung keinen Alkohol mehr trinken und sich starke strukturelle Unterschiede zwischen lebenslangen Abstinenzlern und Nicht-Abstinenzlern zeigten, die den Vergleich der Gruppen methodisch erschwerte. Dennoch legen diese aktuellen Ergebnisse nahe, dass liberale Empfehlungen zum Alkoholkonsum kritisch überdacht werden sollten. Wir hatten im Vorjahr im Studientelegramm 03-2017-2/3 auf eine israelische Studie hingewiesen, die in einem randomisierten Design den vermeintlichen Benefit des moderaten Alkohol-konsums überprüft.

Titel der Studie

Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599.912 current drinkers in 83 prospective studies

Autoren

Wood et al.

Journal

The Lancet

AMBOSS-Inhalte

Alkoholabhängigkeit | Chronische Pankreatitis | Auditor – Folge Ethanolabbau

β-Thalassämie – Gentherapie auf dem Weg in die Klinik

Thalassämien sind autosomal-rezessiv vererbte Hämoglobinopathien, bei denen entweder ein Defekt in der α -Kette (α -Thalassämie) oder in der β -Kette (β -Thalassämie) des Hämoglobins vorliegt. Im Falle der β -Thalassämie sind Mutationen im β -Globin-Gen auf Chromosom 11 ursächlich. Verschiedene Faktoren bestimmen den Schweregrad der Erkrankung, bei vielen Patienten sind lebenslang Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten notwendig, wenn keine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann.

In einer aktuellen Studie wurden 22 Patienten im Alter von 12–35 Jahren mit einer schweren, dauerhaft transfusionspflichtigen β -Thalassämie Stammzellen entnommen. Mithilfe eines Virus (Lentiviraler Gentransfer) konnte die DNA eines gesunden β -Globin-Gens in die zuvor gewonnenen Stammzellen integriert werden. Die Patienten erhielten anschließend nach myeloablativer Chemotherapie die veränderten Stammzellen zurück.

Bei 15 von 22 Patienten konnten die EK-Transfusionen im Mittel nach etwa 2 Jahren beendet werden und auch bei den restlichen Patienten kam es zu einem signifikanten Hb-Anstieg, sodass die Transfusionsfrequenz deutlich reduziert werden konnte.

Die Studie wurde u.a. durch Bluebird Bio gesponsert.

Titel der Studie

Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β-Thalassemia

Autoren

Thompson et al.

Journal

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

Thalassämie | Transfusion von EK | Hämoglobin

Molekulare Therapieansätze: Pembrolizumab in der Therapie des NSCLC

Das Bronchialkarzinom stellt bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung dar. Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) wiederum macht mit etwa 85% den Großteil der bösartigen Lungentumoren aus. Da die meisten NSCLCs erst in einem fortgeschrittenen, bereits metastasierten Stadium entdeckt werden, haben sie i.d.R. eine schlechte Prognose.

Molekulare bzw. immunologische Pharmazeutika haben als zielgerichtete Therapien bei NSCLCs mit ROS-, ALK- oder EGFR-Mutationen in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Die Standardbehandlung für viele Patienten, bei denen keine solche Mutation vorliegt, besteht bisher aus einer konventionellen platinhaltigen Kombinationschemotherapie.

Mit dem monoklonalen Antikörper Pembrolizumab, einem PD-1(Programmed cell death receptor 1)-Blocker, gibt es seit neuestem eine Therapieoption für Patienten, deren Tumorzellen zu mehr als 50% PD-L1 (Programmed cell death ligand 1) exprimieren. Pembrolizumab inhibiert die Interaktion zwischen PD-L1 und dem von T-Killerzellen exprimierten PD-1, woraus eine verbesserte Erkennung der Tumorzellen durch das Immunsystem resultiert.

In der vorliegenden Phase-3-Studie wurde untersucht, ob die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Standardchemotherapie bei Patienten ohne bekannte Mutation auch unabhängig von der jeweiligen PD-L1-Expressionsrate der Tumorzellen einen Vorteil bezüglich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben bringt.

Hierzu wurden 616 Patienten in 2 Gruppen randomisiert: Die Referenzgruppe erhielt 4 Zyklen Platinderivat, Pemetrexed + Placebo mit anschließender Erhaltungstherapie aus Pemetrexed + Placebo für bis zu 35 Zyklen. Die Patienten der Verumgruppe erhielten Pembrolizumab anstelle des Placebopräparats.

Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 4,9 auf 8,8 Monate und erhöhte den Prozentsatz an Patienten, die nach 12 Monaten noch lebten, von 49% auf 69%, ohne dass es zu einem signifikanten Anstieg schwerwiegender Nebenwirkungen kam.

Mit dieser Studie wurde der Weg gebahnt, um Pembrolizumab bei allen Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne ALK-, ROS- oder EGFR-Mutation in der Erstlinientherapie einzusetzen.

Die Studie wurde gesponsert von Merck.

Titel der Studie

Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer

Autoren

Gandhi et al.

Journa

The New England Journal of Medicine (NEJM)

AMBOSS-Inhalte

Chemotherapie im Stadium IV des Lungenkarzinoms | Molekulare Diagnostik bei NSCLC | Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach IASLC/UICC8

"Back up" oder "Back down"? – Wie viel Supervision brauchen Assistenzärzte?

In der Organisation der Stationsarbeit stellt sich häufig die Frage, wie selbstständig Assistenzärzte arbeiten sollten.

In einer randomisierten Studie an einer Kohorte internistischer Assistenzärzte des Massachusetts General Hospitals (MGH) wurde nun verglichen, ob die alleinige Durchführung der Stationsvisite durch Assistenzärzte (mit der Möglichkeit der fachärztlichen Rücksprache) gegenüber einer gemeinsamen Visite von Assistenz- und Oberärzten mit vermehrten Behandlungsfehlern einhergeht. Außerdem wurde die subjektive Einschätzung der verschiedenen Visitenkonzepte durch Assistenz- und Oberärzte erhoben.

Interessanterweise traten bei alleiniger Visite durch Assistenzärzte zwar (erwartungsgemäß) tendenziell etwas mehr Behandlungsfehler auf: der Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz und die Fehler waren zumeist von fraglicher klinischer Relevanz. Insb. kam es zu keiner Zunahme der Verweildauer der Patienten oder zu Verlegungen auf Intensivstationen. In der Evaluation durch die teilnehmenden Assistenzund Oberärzte zeigten sich teils kontroverse Einschätzungen. Assistenzärzte fühlten sich einerseits bei oberärztlich begleiteten Visiten weniger autonom und effizient. Andererseits bewerteten Oberärzte die Qualität der medizinischen Versorgung höher, wenn sie selbst regelhaft an den Visiten teilnahmen.

Zusammenfassend scheint im Spannungsfeld zwischen Supervision und Autonomie in der ärztlichen Ausbildung eine verstärkte Anwesenheit von Oberärzten bei der Stationsvisite nicht automatisch vorteilhaft zu sein.

Titel der Studie

Effect of Increased Inpatient Attending Physician Supervision on Medical Errors, Patient Safety, and Resident Education

Autoren

Finn et al.

Journal

JAMA Internal Medicine

AMBOSS-Inhalte

Ärztliche Urteilsbildung und Entscheidung | Verfassen eines Arztbriefes

Theorie und Praxis bei der Verordnung von Benzodiazepinen für geriatrische Patienten

Benzodiazepine werden trotz zahlreicher Hinweise auf potentielle Risiken weiterhin häufig verordnet. Obwohl entsprechende Leitlinienempfehlungen allenfalls eine kurzzeitige Therapie anraten, werden Benzodiazepine nach initialer Verschreibung häufig mittel- und langfristig weiter verordnet.

In einer Studie aus Pennsylvania wurden nun 576 ältere Patienten untersucht, bei denen zwischen 2008 und 2016 Benzodiazepine neu verordnet wurden. Es zeigte sich, dass bei immerhin 152 dieser 576 Patienten (26,4%) die Neuverordnung zu einer Langzeitanwendung geführt hatte. Insb. Schlafstörungen erwiesen sich als Risikofaktor für eine Dauermedikation mit Benzodiazepinen. Bei Patienten mit (standardisiert erfassten) Depressionen oder einer Angstsymptomatik konnte jedoch keine Assoziation zu einer häufigeren Langzeitanwendung dieser Medikamente nachgewiesen werden.

Diese Untersuchungsergebnisse stehen im Einklang zu früheren Studien und sollten insb. eine Warnung für Neuverordner im Krankenhaus sein. Das Ausschleichen von Benzodiazepinen sollte möglichst noch im stationären Setting erfolgen oder im Entlassbrief explizit empfohlen werden, um Dauerverordnungen und einer potentiellen Abhängigkeitsentwicklung vorzubeugen.

Titel der Studie

Factors Associated With Long-term Benzodiazepine Use Among Older Adults

Autoren

Gerlach et al.

Journal

JAMA Internal Medicine

AMBOSS-Inhalte

DGIM - Klug entscheiden in der Geriatrie | Benzodiazepine | Potenziell inadäquate Medikation

Dänen lügen nicht – Rote-Hand-Brief zur Assoziation von HCT mit Hauttumoren

In der letzten Woche haben die Hersteller von Hydrochlorothiazid (HCT) in einem Rote-Hand-Brief auf die erhöhte Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs (Non-Melanoma Skin Cancer; NMSC) unter der Therapie mit HCT hingewiesen. Daher sollen bei Patienten, die mit HCT behandelt werden, regelmäßige Hautuntersuchungen erfolgen.

Grundlage dieser Warnung sind Ergebnisse einer Nested-Case-Control-Studie des dänischen Krebsregisters, welche die Inzidenz von Basaliomen (Basal Cell Carcinoma; BCC) und Plattenepithelkarzinomen (Squamous Cell Carcinoma; SCC) in Abhängigkeit von einer HCT-Einnahme untersuchte. SCC der Lippe fanden bei der Erhebung jedoch keine Betrachtung, da diese bereits in Voruntersuchungen mit einer Thiazidtherapie assoziiert wurden.

In der Kohortenuntersuchung war eine Langzeiteinnahme mit einer kumulativen Dosis von mind. 50.000 mg HCT mit einer korrigierten Odds Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall [KI], 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95% KI 3,68–4,31) für SCC assoziiert. Die HCT-Dosis entspricht dabei einer etwa sechsjährigen Einnahme von 25 mg HCT täglich. Insg. wird auf eine Dosis-Wirkungs-Assoziation hingewiesen: Je mehr HCT eingenommen wurde, desto höher lag das Tumorrisiko. Dieses Ergebnis wird mit möglichen dermalen Photosensibilitätsreaktionen durch HCT erklärt.

Die Deutsche Hochdruckliga warnte vor einem ersatzlosen Absetzen von HCT, da dies aufgrund einer Verschlechterung der Blutdruckeinstellung das kardiovaskuläre Risiko betroffener Patienten erhöhen könnte. Insb. sei darauf hingewiesen, dass nur HCT, nicht aber andere untersuchte Diuretika mit Hauttumoren assoziiert waren. So

fand sich für Indapamid, das ebenso wie HCT in Kombinationspräparaten mit ACE-Hemmern und Amlodipin verfügbar ist, keine Zunahme von Hauttumoren. Dies ist bedeutsam, da Indapamid und Chlortalidon innerhalb der Gruppe der Thiazide und thiazidähnlichen Diuretika als potentere Antihypertensiva gegenüber HCT betrachtet werden.

Titel der Studie

Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark

Autoren

Pedersen et al.

Journal

Journal of the American Academy of Dermatology

AMBOSS-Inhalte

Thiaziddiuretika | Spinaliom | Basaliom

Drug-Free Holidays: Neue Ideen in der Reisemedizin

Vor Reisen in Malaria-Endemiegebiete wird seit Jahren empfohlen, zusätzlich zur Expositionsprophylaxe gegen die Anopheles-Mücke eine medikamentöse Malariaprophylaxe einzunehmen. I.d.R. ist das Kombinationspräparat Atovaquon/Proguanil (Malarone®) hierfür das Mittel der ersten Wahl, da es eine gute Wirksamkeit mit geringen Nebenwirkungsraten kombiniert. Zur Prophylaxe muss während der Reise und bis eine Woche nach Rückkehr täglich eine Tablette eingenommen werden. Nicht selten wird die medikamentöse Prophylaxe jedoch von den Reisenden unzuverlässig eingenommen. Bspw. wird die tägliche Einnahme häufig vergessen oder im Laufe der Reise eigenständig abgesetzt.

Daher untersuchte eine australische Studie nun ein neues Konzept: Basierend auf der Beobachtung, dass Malariapatienten nach einem vollen Therapiezyklus (d.h. Atovaquon/Proguanil 4x/ Tag über 3 Tage) mind. einen Monat vor einer erneuten Malariaerkrankung geschützt sind, haben die Forscher 233 australischen Reisenden vor einer Reise in ein Malaria-Endemiegebiet einen solchen 3-tägigen Therapiezyklus verschrieben. Während der anschließenden Reisedauer von bis zu 28 Tagen wurde keinerlei weitere Chemoprophylaxe durchgeführt.

Eine eindrucksvoll hohe Zahl an Studienteilnehmern (97,7%) nahm das Medikament wie vorgeschrieben ein und berichtete im Allgemeinen über eine gute Verträglichkeit. Zwar traten bei 43,3% Nebenwirkungen auf, diese waren jedoch zum überwiegenden Teil von leichter Ausprägung. Insb. kam es zu Diarrhö und Übelkeit. Bei keinem der Reisenden traten während oder nach der Reise Malaria-Erkrankungsfälle auf.

Einschränkend muss gesagt werden, dass diese Studie die Wirksamkeit einer solchen "Pre-Travel Prophylaxis" nicht abschließend beurteilen kann, da das höchste Risiko für Malariaerkrankungen bei Reisen ins subsaharische Afrika besteht. In der aktuellen Forschungsarbeit wurden hingegen nur Reisen nach Südamerika und Asien untersucht. Falls Folgestudien eine gute Wirksamkeit zeigen können, wäre dieses innovative Konzept jedoch eine gute Möglichkeit, die Adhärenz bzgl. einer Malaria-Prophylaxe zu steigern.

Titel der Studie

Drug-free holidays: Compliance, tolerability, and acceptability of a 3-day atovaquone/proguanil schedule for pre-travel malaria chemoprophylaxis in Australian travellers

Autoren

Lau et al.

lourna

Clinical Infectious Diseases

AMBOSS-Inhalte

Anti-Malaria-Medikamente | Dicker Tropfen | Differentialdiagnosen von Fieber bei Patienten aus dem Ausland

Verbessert Fallschirmnutzung das klinische Outcome nach Sprung aus einem Flugzeug?

Der Wunsch nach Evidenz für ärztliche Entscheidungen treibt mit Sicherheit auch die allermeisten Leser des Studientelegramms um. Leider gibt es nicht für alle sinnvollen Maßnahmen Evidenz aus prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien. Liegt für eine Maßnahme keine Evidenz vor, muss dies jedoch nicht zwangsläufig bedeuten, dass sie absolut sinnlos ist.

Ein Paradebeispiel liefern Yeh et al. mit der kürzlich publizierten, wunderbar selbstironischen Studie im BMJ. In einer randomisierten und kontrollierten, jedoch nicht verblindeten Studie wurde die Fragestellung geprüft, ob der Einsatz eines Fallschirms bei Sprung aus einem Flugzeug schwere Verletzungen und/oder Todesfälle verhindert.

92 erwachsene Fluggäste wurden auf einer Flugreise von Mitgliedern der Studiengruppe angesprochen, ob sie an der Studie teilnehmen möchten. Kein Fluggast stimmte bei aktueller Reisehöhe einer Teilnahme zu, jedoch erklärten sich 23 Befragte aus dem Bekanntenkreis der Forschergruppe bereit, aus einem nicht fliegenden Flugzeug zu springen. 12 Teilnehmer wurden in die Interventionsgruppe (mit Fallschirm), 11 Teilnehmer in die Kontrollgruppe (mit einem leeren Rucksack) randomisiert.

Die Ergebnisse sind deutlich: Der Gebrauch von Fallschirmen führte nicht zu einer signifikanten Verminderung von Todesfällen oder schweren Verletzungen (0% für die Interventionsgruppe; 0% für die Kontrollgruppe, p > 0,9). Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass die Höhen- und Geschwindigkeitsdifferenz zwischen eingeschlossenen Probanden (Mediane 60 cm bzw. 0 km/h) und den nicht eingeschlossenen Proban-

den (Median 9.146 m bzw. 800 km/h) erheblich ist. Die Autoren warnen davor, die Ergebnisse auf die üblichen Reiseflughöhen bzw. -geschwindigkeiten zu übertragen.

Wir raten unter realen Flugbedingungen deshalb – trotz derzeit noch fehlender Evidenz – zur Nutzung eines Fallschirms bei Sprung aus einem fliegenden Flugzeug. Dabei sollte allerdings erst ein Absinken auf etwa 3.000 m abgewartet werden, da ansonsten ein Tod durch Kälte oder Hypoxie droht.

Die Studie zeigt unter vollständiger Beachtung methodischer Erfordernisse, dass Aussagen zur Evidenz medizinischer Maßnahmen in Studien genau geprüft und mit realen Lebensumständen abgeglichen werden müssen. Evidenz aus klinischen Studien ist insb. dann wertvoll, wenn auch individuelle Patienten- und Krankheitsfaktoren bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden.

Titel der Studie

Parachute use to prevent death and major trauma when jumping from aircraft: randomized controlled trial

Autoren

Yeh et al.

Journal

The British Medical Journal (BMJ)

AMBOSS-Inhalte

Ärztliche Risikokompetenz | Studientypen der medizinischen Forschung | Übersicht der Inhalte zur medizinischen Statistik

Gewichtsreduktion an Weihnachten: Gans oder gar nicht?

Passend zu den Feiertagen teilt das British Medical Journal eine gute Nachricht mit: Weihnachten geht auch ohne Winterspeck!

In einer randomisierten, kontrollierten Studie an 272 Erwachsenen konnte in der Interventionsgruppe eine Gewichtszunahme über die Feiertage verhindert und sogar eine leichte Gewichtsreduktion (Median -130 g) herbeigeführt werden. Als Intervention mussten sich 136 Teilnehmer regelmäßig wiegen und ihr Gewicht dokumentieren. Zudem wurden sie vor den Feiertagen hinsichtlich ihrer Ernährung und sportlichen Aktivitäten gezielt beraten. Die 136 Teilnehmer in der Kontrollgruppe erhielten lediglich eine Broschüre mit Ratschlägen und nahmen an Gewicht zu (Median +370 g). Zusammengefasst zeigte sich im Median ein Gewichtsunterschied von 490 g zwischen den Teilnehmern der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Wer also auf Plätzchen, Glühwein und den Weihnachtsbraten nicht verzichten und trotzdem ohne zusätzlichen Ballast ins neue Jahr starten möchte, für den haben wir mit der Winter Weight Watch Study die passende Weihnachtslektüre gefunden!

Wir empfehlen über die Weihnachts- und Feiertage bewussten Genuss und als basale sportliche Aktivität ausgedehnte Spaziergänge mit interessanten Gesprächen in guter Gesellschaft.

Titel der Studie

Effectiveness of a brief behavioural intervention to prevent weight gain over the Christmas holiday period: randomised controlled trial

Autoren

Mason et al.

Journal

The British Medical Journal (BMJ)

AMBOSS-Inhalte

BMI-Rechner | Cholelithiasis, Cholezystitis und Cholangitis | Boerhaave-Syndrom

Wissenschaftliche Schirmherrschaft

Die Auswahl und Zusammenfassung der Studien und Publikationen findet in enger Zusammenarbeit zwischen AMBOSS und der kardiovaskulären Studiengruppe HOMe statt.

Verantwortliche Ärzte:

Dr. med. Insa Emrich (Nieren- und Hochdruckerkrankungen), Dr. med. Kathrin Untersteller (Allgemeine Innere Medizin), Dr. Moritz Bewarder (Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie), Prof. Dr. Sören Becker (Infektiologie und Mikrobiologie), PD Dr. Dr. Stephan Schirmer (Kardiologie) – Universität des Saarlandes, Prof. Dr. med. Gunnar Heine (Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Diabetes mellitus, Fettstoffwechsel- und Gefäßerkrankungen) – AGAPLESION MARKUS KRANKENHAUS Frankfurt

Verantwortlicher Studienkoordinator:

Fabio Lizzi (Universitätsklinikum des Saarlandes)





www.amboss.com | hallo@amboss.com | Phone (030) 5770 221 - 11
AMBOSS GmbH, Sachsenring 73, 50677 Köln
Eingetragen am Amtsgericht Köln HRB 33282
Geschäftsführer: Dr. med. Madjid Salimi, Dr. med. Nawid Salimi, Benedikt Hochkirchen



www.uks.eu/home HOMe kardiovaskuläre Studiengruppe | Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg



Das Studientelegramm 'Innere Medizin'

Zusammen mit der HOMe-Academy der Universität des Saarlandes und dem AGAPLESION MARKUS KRANKENHAUS bietet AMBOSS einen wöchentlichen internistischen Newsletter an. Drei bis fünf relevante, in renommierten Journalen veröffentlichte Studien werden kurz und prägnant auf deutsch zusammengefasst. Zusätzlich gibt es Verweise zu den Kapiteln in AMBOSS für tiefergehendes Wissen. So gelingt es, neben der alltäglichen Praxis auf dem aktuellsten Stand der wissenschaftlichen Forschung zu bleiben.

In Zukunft Studientelegramm erhalten?

Jetzt kostenfrei abonnieren:

go.amboss.com/studientelegramm