

# 14. Journal Club Regen

Degam Benefit 12/2018

## Pregabalin (Lyrica) bei Rückenschmerzen: unwirksam

In der S2 k- Leitlinie **“Bandscheibenvorfälle mit radikulärer Symptomatik konservative und rehabilitative Versorgung”** der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (awfm Leitlinien gültig bis 07/2019) heißt **unter dem Punkt ko - Analgetika** u.a. “NSMRIs (= non selective monoamino reuptake inhibitors= non selective monoamino Wiederaufnahmehemmers) und Substanzen zur Behandlung neuropatischer Schmerzen ( Pregabalin, Gabapentin) können bei radikulären Schmerzen ( unter der Annahme eines mixed Pain von Nutzen sein und sollten entsprechend eingesetzt werden “

*Ein jüngst im New England Journal of Medicine publizierte Doppelblindstudie randomisierte 209 Patienten mit Lumboischialgie (Beschwerdedauer minimal eine Woche ,maximal 1 Jahr) und prüfte Pregabalin in einer Dosierung zwischen 150 und 600 mg/Tag gegen Placebo. Primär Endpunkt war die Schmerzintensität auf einer Zehn-Punkte -Skala nach acht und 52 Wochen.*

### Ergebnis:

**Pregabalin war** unter den hier getesteten Bedingungen (Therapiedauer nach 8 Wochen) **unwirksam.**

## Fazit:

**Keine Evidenz und damit auch kein Grund, bei akutem Rückenschmerz eingesetzt zu werden, bei chronischem Rückenschmerz als Mittel der letzten Wahl.**

## Fazit Regen:

**Pregabalin hat ein bekanntes Suchpotential! Der Einsatz sollte also sehr differenziert abgewogen werden. Zur Schmerzmodulierung halten wir Amitriptylin für eher geeignet.**

**Wir als Allgemeinärzte setzen es bei dieser Indikation eigentlich nicht an. Patienten kommen mit diesen Medikamenten von anderen Ärzten zu uns (zurück).**

## Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study

BMJ 2018; 363 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4209> (Published 24 October 2018) Cite this as: BMJ 2018;363:k4209

**Objective** To determine whether the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), compared with use of angiotensin receptor blockers, is associated with an increased risk of lung cancer.

**Design** Population based cohort study.

**Setting** United Kingdom Clinical Practice Research Datalink.

**Participants** A cohort of 992 061 patients newly treated with antihypertensive drugs between 1 January 1995 and 31 December 2015 was identified and followed until 31 December 2016.

**Main outcome measures** Cox proportional hazards models were used to estimate adjusted hazard ratios with 95% confidence intervals of incident lung cancer associated with the time varying use of ACEIs, compared with use of angiotensin receptor blockers, overall, by cumulative duration of use, and by time since initiation.

**Results** The cohort was followed for a mean of 6.4 (SD 4.7) years, generating 7952 incident lung cancer events (crude incidence 1.3 (95% confidence interval 1.2 to 1.3) per 1000 person years). Overall, use of ACEIs was associated with an increased risk of lung cancer (incidence rate 1.6 v 1.2 per 1000 person years; hazard ratio 1.14, 95% confidence interval 1.01 to 1.29), compared with use of angiotensin receptor blockers. Hazard ratios gradually increased with longer durations of use, with an association evident after five years of use (hazard ratio 1.22, 1.06 to 1.40) and peaking after more than 10 years of use (1.31, 1.08 to 1.59). Similar findings were observed with time since initiation.

**Conclusions** In this population based cohort study, the use of ACEIs was associated with an increased risk of lung cancer. The association was particularly elevated among people using ACEIs for more than five years. Additional studies, with long term follow-up, are needed to investigate the effects of these drugs on incidence of lung cancer.

### ERHÖHEN ACE-HEMMER DAS LUNGENKREBSRISIKO?

Müssen jetzt auch alle Patienten mit ACE-Hemmern umgestellt werden?

a-t 2018; 49: 89-90 [https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=089\\_02&artikel=1811089\\_02k](https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=089_02&artikel=1811089_02k)

Die **Arzneimittelbehörden** sind jetzt aufgefordert, dem aktuellen Verdacht nachzugehen und die ihnen vorliegenden Daten zu Lungenkrebs unter ACE-Hemmern (und AT-II-Blockern) aus randomisierten kontrollierten Studien zu überprüfen, möglichst anhand individueller Patientendaten und mit besonderem Augenmerk auf Langzeitstudien. Die große ALLHAT-Studie bei Hypertonie beispielsweise, in der der ACE-Hemmer Lisinopril (LISIHExAL u.a. Generika) mit dem thiazidartigen Diuretikum Chlortalidon (HYGROTON), dem Kalziumantagonisten Amlodipin (NORVASC, Generika) und dem Alphablocker Doxazosin (CARDULAR PP, Generika) verglichen wurde, hat Krebs als sekundären Endpunkt erfasst und war mit einer Nachbeobachtungsdauer von vier bis acht Jahren (im Mittel 4,9 Jahre) ausdrücklich als Langzeitstudie angelegt. Veröffentlicht sind unseres Wissens bislang nur die Daten zur Krebsrate insgesamt, die sich zwischen den Gruppen nicht unterscheiden.

Solange keine unabhängige und aussagekräftige Bestätigung der Ergebnisse vorliegt, sehen wir in den aktuellen Befunden **keine Basis zum Umstellen** der Patienten. ACE-Hemmer, und hier insbesondere Enalapril (XANEF, Generika), Lisinopril und Ramipril (DELIX, Generika), sind in ihrem klinischen Nutzen bei Hypertonie und Herzinsuffizienz gut dokumentierte Arzneimittel.<sup>17-20</sup> Bei Herzinsuffizienz ist Minderung der Sterblichkeit unter ACE-Hemmern belegt.<sup>21</sup> AT-II-Blocker sind dagegen ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz nicht gleichwertig ([a-t 2008; 39: 25-8](#)). Und auch bei Hypertonie spricht die Datenlage für einen Reservestatus dieser Stoffgruppe ([a-t 2014; 45: 26-8](#)).

## Fazit:

- Nach einer aktuellen Kohortenstudie sollen ACE-Hemmer das Risiko eines Lungenkarzinoms im Vergleich mit AT-II-Blockern relativ um 14% steigern. Mit zunehmender Dauer der Einnahme steigt das Risiko nach diesen Daten weiter an, was den Verdacht stützt.
- Es fehlt jedoch an unabhängiger externer Bestätigung. Verschiedene Hinweise könnten zudem dafür sprechen, dass die Ergebnisse auf residualem Confounding beruhen.
- Die Frage, ob die Ergebnisse einen ursächlichen Zusammenhang beschreiben oder durch Verzerrungen bedingt sind, muss unseres Erachtens derzeit offen bleiben.
- Eine Basis für die Umstellung von Patienten unter ACE-Hemmern sehen wir beim derzeitigen Kenntnisstand nicht.

## Fazit:

Absolut ist der Anstieg eher gering. Neue Studien wird man nicht mehr beginnen. Der Mechanismus scheint über die proliferative Potenz des ACE-Hemmers zu laufen. Wir behalten es im Hinterkopf.

Kritik: Inzidenz für Lungenkarzinom in der Studienpopulation höher als in nationalen Krebsregisterdaten beschrieben. Wahrscheinlich gibt es in der Studienpopulation weitere Risikofaktoren, die das Risiko zu erkranken begünstigen (wurden nicht herausgerechnet).

Signifikanz steigt zwar mit kumulativer ACE-Hemmer-Gesamtdosis, ist aber insgesamt schwach.

## Fazit Regen:

Wurde nicht besprochen

## **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 Screening-Gruppe 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 <sup>[121]</sup>
- Autoren: Shepstone et al.

## **Fazit:**

**Die Number needed to Screen ist 111. Das ist recht hoch.**

**Es gibt keinen praxistauglichen und verlässlichen Risikorechner - der in der Studie verwendete FRAX-Score ist immerhin EIN Rechner.**

**Um weitere Diagnostik zu rechtfertigen soll beim Patienten ein 20% Risiko vorliegen - das ist schon recht hoch (in der Regel liegt dann schon eine Fraktur vor).**

**Eigentlich wollen wir eine gute Vorsorge umsetzen, aber diese Studie hilft uns da nicht weiter. Trotzdem braucht es einen vernünftigen Ansatz (z.B. beim Check-Up)**

## **Fazit Regen:**

**Wir halten die Osteoporoseprophylaxe und Therapie für enorm wichtig und in der Praxis unbedingt notwendig. Insgesamt sollten wir einen Weg finden, das Problem in der Praxis adäquat zu lösen.**

**Wir haben in der weiteren Region niemanden, der diese Untersuchung auf Kassenkosten durchführt. Patienten bleiben auf den Kosten sitzen, selbst wenn eine Indikation vorliegt. Kassen übernehmen die Kosten sporadisch.**

Horton Stiftung:

## **Präventiver Effekt einer Erhöhung der täglichen Trinkmenge um 1.5 Liter Wasser bei prämenopausalen Frauen mit rezidivierenden akuten Zystitiden?**

### **Hintergrund:**

Viele Frauen erkranken an einer akuten Zystitis und bei vielen Frauen treten immer wieder akute Harnwegsinfekte auf. Antibiotika werden nicht nur zur Behandlung eingesetzt, sondern auch zur Prävention vor weiteren Infekten. Da die Entwicklung von Resistenzen gegen Antibiotika weltweit zunimmt und die häufige Einnahme von Antibiotika einer der ursächlichen Faktoren der Resistenzentwicklung ist, sucht man nach Alternativen – insbesondere bei der Prävention. Eine der möglichen Massnahmen zur Verhinderung von akuten Zystitiden ist mehr zu trinken um damit die Bakterien – so die Vorstellung – schneller auszuschwemmen. Die Frage, ob mehr Trinken eine wirksame Massnahme ist, ist umstritten.

In dieser Studie wird untersucht ob bei prämenopausalen Frauen vermehrtes Trinken die Wahrscheinlichkeit von rezidivierenden akuten Zystitiden verringert.

### **Einschlusskriterien:**

- Prämenopausale, mindestens 18 Jahre alte Frauen ohne aktuell akute Zystitis bei Einschluss in die Studie
- Mindestens 3 Episoden einer akuten Zystitis im vergangenen Jahr, mindestens bei einer der Episoden Nachweis von Bakterien im Urin (herkömmliche Methode)
- Frauen gaben an weniger als 1.5 Liter pro Tag zu trinken
- Frauen mit einer 24 h Urinmenge <1.2 Liter und einer Urinosmolalität von mindestens 500 mOsm/kg

### **Ausschlusskriterien:**

- Akute Pyelonephritis in der Anamnese
- Symptomatische Vulvovaginitis
- Schwangerschaft

### **Studiendesign und Methode:**

Randomisierte Studie, Studienort: Bulgarien

### **Interventionen:**

- Gruppe 1: diese Frauen wurden aufgefordert zur üblichen Trinkmenge zusätzlich pro Tag 1.5 Liter zu trinken; Sie erhielten 3 x 500 ml Mineralwasser pro Tag und wurden instruiert zu jeder Mahlzeit eine Flasche davon zu trinken.
- Gruppe 2: keine zusätzlichen Empfehlungen für eine erhöhte Trinkmenge

### **Outcome:**

#### **Primärer Outcome**

- Rezidivhäufigkeit der akuten Zystitis während 12 Monaten (definiert; mindestens ein klinisches Zeichen – Dysurie, häufiges Wasserlassen, plötzlicher starker Harndrang (urgency), suprapubische Schmerzen – und dem Nachweis von Bakterien im Urin < 10<sup>3</sup> CFU/ml

#### **Sekundäre Outcomes**

- Anzahl Episoden einer akuten Zystitis, die mit Antibiotika behandelt wurden
- Mittleres Zeitintervall zwischen den akuten Zystitiden

### Resultat:

- 163 Frauen wurden auf die Eignung zur Teilnahme an der Studie untersucht und 140 konnten eingeschlossen werden.
- Das mittlere Alter lag bei 35 Jahren, der mittlere BMI war 23, über 90% waren sexuell aktiv im Monat vor Einschluss in die Studie, das mittlere 24 Stunden-Urinvolumen betrug etwa 900 ml und die Urinosmolalität lag bei gut 700 mOsm/kg.
- Die mittlere Anzahl an Zystitiden innert einem Jahr betrug 1.7 in der Gruppe mit erhöhter Trinkmenge und 3.2 in der anderen Gruppe. Der Unterschied ist beträchtlich und auch statistisch signifikant.
- Die mittlere Anzahl an Antibiotikatherapien betrug 1.9 in der Gruppe mit erhöhter Trinkmenge und 3.6 in der anderen Gruppe; diese Häufigkeiten sind höher als jene der Zystitiden; wahrscheinlich wurden zu viele Frauen mit einem Antibiotikum behandelt; die Steigerung der Trinkmenge führt aber doch zu einer deutlichen Reduktion an Antibiotikaverschreibungen.
- Über unerwünschte Nebenwirkungen der erhöhten Trinkmenge wird nicht berichtet in der Studie.

### Kommentar:

- Mit einer Steigerung der täglichen Trinkmenge reduziert sich die Häufigkeit von Zystitiden bei prämenopausalen Frauen.
- Es ist dies die erste randomisierte Studie zu dieser Frage; wenn der Effekt in weiteren Studien vielleicht nicht mehr ganz so gross ist, so ist diese präventive Massnahme kostengünstig und ohne gravierende Nebenwirkungen.

### Literatur:

Hooton TM et al. Effect of Increase Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections. A Randomized Trial. JAMA Intern Med. Doi:10.1001/jamainternmed.2018.4204.

## Fazit:

**Jede junge Frau wird dies nicht umsetzen können. Aber Frauen, die von häufigen rezidivierenden HWI geplagt werden und schon viele andere, meist teure Therapien ausprobiert haben, werden es sicher dankbar aufnehmen.**

## Fazit Regen:

**Ein Angebot an entsprechende Patientinnen in der Praxis. Und: die klinische Erfahrung bestätigt das Studienergebnis.**

Infomed-screen September/Oktober 2018

## Langwirkende Betamimetika als Zusatz zu Steroiden unschädlich

*Busse WW, Bateman ED, Caplan AL et al. Combined analysis of asthma safety trials of long-acting beta2-agonists. N Engl J Med 2018 (28. Juni); 378: 2497-505*

In der «SMART»-Studie («Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial») traten in der mit Kortikosteroiden und einem langwirkenden inhalativen Betamimetikum (LABA) kombiniert behandelten Gruppe mehr Asthmakomplikationen und Asthmatodesfälle auf als unter Kortikosteroiden allein. Die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) hat deshalb 2010 den vier Firmen, die langwirkende inhalative Betamimetika (LABA) verkaufen, auferlegt, die Verträglichkeit dieser Medikamente in der Kombination mit Kortikosteroiden genau zu klären. Vier Doppelblindstudien wurden nach einem «harmonisierten» Protokoll durchgeführt – eine mit Salmeterol (Serevent®), drei mit Formoterol (Foradil® u.a.). In diesen Studien wurden Jugendliche (ab 12) und Erwachsene mit Asthma während 26 Wochen entweder mit einem inhalierten Glukokortikoid allein oder mit Glukokortikoid und LABA zusammen behandelt. Nun liegt ein zusammenfassender Bericht zu diesen Studien vor.

Von den insgesamt 36'010 Teilnehmenden kam es in der «kombiniert» behandelten Gruppe zu zwei Asthmatodesfällen und einer Asthma-bedingten Intubation, in der nur mit Steroiden behandelten Gruppe zu zwei Asthma-bedingten Intubationen. Eine sekundäre Analyse ergab, dass 108 Teilnehmende (0,60%) aus der «Nur-Steroid»-Gruppe und 119 (0,66%) aus der kombiniert behandelten Gruppe eine relevante Asthmakomplikation hatten («serious events»: Spitaleinweisung, Intubation, Tod). Aufgrund dieser Zahlen wurde geschlossen, dass die kombinierte Therapie «nicht unterlegen» sei. Gegenüber der «SMART»-Studie, in der eine kontinuierliche Kortikosteroid-Therapie nicht gefordert wurde, war in den nun durchgeführten Studien die Asthma-Mortalität viel geringer. Schliesslich wurde auch analysiert, wie häufig Asthma-Exazerbationen im weiteren Sinn waren: Eine Notfallkonsultation oder Hospitalisation bzw. die Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden war in der kombiniert behandelten Gruppe seltener (bei 9,8%) als in der «Nur-Steroid»-Gruppe (11,7%). Die Studienverantwortlichen kommen zum Schluss, die kombinierte Behandlung mit inhalierten Kortikosteroiden und LABA sei nicht gefährlicher als die Behandlung nur mit Steroiden. Zudem reduziere die kombinierte Behandlung die Zahl der Exazerbationen signifikant.

*Somit ist also bestätigt, dass wir es schon richtig machen, wenn wir kombiniert behandeln und eine Monotherapie mit LABA vermeiden. Sehr spektakulär ist der Zusatznutzen der LABA gegenüber der Kortikosteroid-Monotherapie ja nicht gerade. Aber in einem halben Jahr lässt sich doch immerhin bei fast 2 von 100 Asthmakranken eine Exazerbation vermeiden.*

## Fazit:

**Wenn man LABA mit ICS anwendet, sind diese sicher. Das war einige Zeit schon noch umstritten.**

**Was tun, wenn man eine Therapie eskalieren muss (Stufe 2 -> Stufe 3)? Laut LL dann die Fixkombination einsetzen.**

**Grundsätzlich muss man ganz konsequent eine leitliniengerechte Therapie vermitteln und überprüfen - bei Bedarf umstellen.**

## Fazit Regen:

**Bei Patienten, die zwischen den Stufen wechseln, können wir die Wirkstoffe getrennt geben. Wenn es aber Patienten sind, die fix in einer Stufe stehen, können sie ein Kombinationspräparat erhalten.**

**Es macht sicher Sinn, die Therapiestufen und die Medikamentenpläne in der Praxis regelmäßig abzugleichen.**

## **Soll Sitagliptin abgesetzt werden, wenn Lantus zusätzlich eingesetzt wird**

Roussel R, Duran Garcia S, Zhang Y, et al. **Double-blind, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of continuing or discontinuing the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when initiating insulin glargine therapy in patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-I Study.** Diabetes Obes Metab. 2018 Nov 4.

**Ziele:** Es sollte geprüft werden, ob Sitagliptin behalten oder abgesetzt werden sollte, wenn Insulin glargin (=Lantus in D) eingeleitet und titriert wird.

**Methode:** Geeignete Patienten hatten nicht kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 mit Metformin (1500 mg/die) mit oder ohne DPP-4 Inhibitor und/oder Sulfonylhurea. Die Patienten mit Met+Sitagliptin wurden umgehend randomisiert. Bei den restlichen Patienten wurden zuerst die anderen DPP-4 Inhibitoren sowie SH abgesetzt und Sitagliptin angesetzt. Die Randomisierung erfolgte bei Letzteren nach ausreichender Wash-out- und Dosisstabilisierungszeit (8 Wochen). Bei beiden Gruppen (Met +/- Sitagliptin) wurde eine Therapie mit Insulin glargin eingeleitet und titriert bis ein Nüchtern- BZ-Wert von 4,0-5,6 mmol/l (72-101 mg%) erreicht wurde.

**Ergebnis:** 743 Patienten nahmen an der Untersuchung teil. Durchschnittlicher HbA1c Wert 8,8%, Erkrankungszeit 10,8 J. Nach 30 Wochen, der durchschnittl. Hb-Wert und der Least-Square(LS)-Mittelwert vom HbA1c-Ausgangswert waren 6,85% und -1,88 % in der Sitagliptin-Gruppe und 7,31% bzw. -1,42 % in der Placebo Gruppe. Der Unterschied im Bereich HbA1c- LS Mittelwert war -0.46% (P < 0.001). In der Sitagliptin-Gruppe war der Anteil der Menschen mit HbA1c <7% höher (54% vs. 35%) und die durchschnittliche Insulin- Gesamtdosis niedriger (53 vs. 61 IE). Trotz niedrigerem HbA1c kam eine Hypoglykämie nicht vermehrt vor. Unerwünschte Wirkungen und Änderung des Körpergewichts waren in beiden Gruppen gleich.

**Konklusion:** Wenn Insulin glargin initiiert wurde, mit der Fortführung vom Sitagliptin konnte ein höhere Reduktion des HbA1c, ohne das Auftreten von vermehrten Hypoglykämien, erzielt werden.

## **Fazit:**

**Ein kleiner Nutzen bei der Nutzung beider Antidiabetika. Die Hypoglykämierate nimmt nicht zu. Man kann somit Sitagliptin beibehalten, wenn man zusätzlich Langwirksame Insuline gibt.**

**Grundsätzlich ist aber die Gruppe der Diabetiker, die Sitagliptin alleine nehmen (Unverträglichkeit Metformin, schwere Niereninsuffizienz) sehr klein.**

## **Fazit Regen:**

**Wurde nicht besprochen**