

# 15. Journal Club Regen

## Ist Fischöl doch protektiv wirksam bei kardiovaskulären Erkrankungen?

“We welcome these results with surprise, speculation and hope”. Mit diesen Worten kommentieren die beiden Atheroskleroseforscher John Kastelein und Erik Stroes aus Amsterdam die Ergebnisse der am 10. November im N. Engl. J. Med. veröffentlichten REDUCE-IT-Studie (1, 2). Die industrielaufwändige Studie testete ein spezielles Fischölpräparat an kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit erhöhten Triglyzerid (TG)-Werten. Ziel der Studie war es, die TG-Spiegel und kardiovaskuläre Endpunkte zu senken.

Wir haben uns in der Vergangenheit immer wieder mit den erhofften kardiovaskulär-protaktiven Wirkungen der als Nahrungsergänzung eingenommenen langkettigen Omega-3-Fettsäuren (*Polyunsaturated fatty acids* = *PUFA*) beschäftigt und kamen stets zu dem Schluss, dass keine signifikant positiven Effekte auf die Morbidität und Letalität von Koronarpatienten nachweisbar sind, wenn bereits leitliniengerecht mit Lipidsenkern behandelt wird (vgl. 3). Zuletzt wurde eine solche Einschätzung auch gestützt durch zwei große Studien zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen (4; vgl. 5; 6) und ein systematisches Cochrane-Review von 25 randomisierten kontrollierten Studien (RCT; 7).

Die REDUCE-IT-Studie stellt diese Einschätzung nun infrage. Eingeschlossen wurden Patienten  $\geq 45$  Jahre mit manifester kardiovaskulärer Krankheit oder  $\geq 50$  Jahre mit Diabetes mellitus und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor. Die Nüchtern-TG-Werte dieser Patienten mussten erhöht (150-499 mg/dl) und das LDL-Cholesterin (LDL-C) in einem zufriedenstellenden Bereich sein (41-100 mg/dl). Das Ziel der Studiengruppe an der Harvard Universität und des Studienponsors Amarin Pharma war es, mit sehr hohen Dosen des reinen Ethylesters der Eicosapentaensäure (EPA, Studienmedikament AMR 101) die TG zu senken. EPA ist neben Docosahexaensäure (DHA) ein wesentlicher Bestandteil von Fischöl. Fischöl senkt, wie auch Niacin oder Fenofibrat u.a. die TG, jedoch bislang ohne den Nachweis, dass dadurch auch klinische Endpunkte günstig beeinflusst werden. Das in der Studie verwendete Präparat soll reine EPA in sehr hoher Menge enthalten (1 g in einer Gelatine kapsel) und ist nach unseren Recherchen nur in den USA zugelassen. Die meisten hier erhältlichen Fischöl-Kapseln sind Mischungen aus EPA, DHA, alpha-Tocopherol und verschiedenen Hilfsstoffen mit EPA-Mengen um 400 mg. Die in der Studie angewandte EPA-Dosis betrug 4 g/d; das entspricht etwa dem Gehalt von 500 g Hering oder von 680 g Lachs.

Das Medikament wurde plazebokontrolliert an 473 Zentren in 11 Ländern und insgesamt 8.179 Patienten getestet. Ausgeschlossen waren u.a. Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes ( $HbA1c > 10\%$ ), schwerer Herz- oder Leberinsuffizienz oder einer Pankreatitis-Anamnese. Die Patienten erhielten in 2 Studienarmen entweder 2 x 2 Kapseln/d mit EPA oder Paraffin-haltige Kapseln als „Plazebo“. Der kombinierte primäre Endpunkt (PEP) setzte sich aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, koronarer Revaskularisation oder Krankenhausbehandlung wegen instabiler Angina pectoris zusammen.

**Ergebnisse:** Von 19.212 gescreenten Patienten wurden 8.179 (43%) randomisiert. Es erhielten 4.089 EPA und 4.090 Plazebo. Die Grundrisiken waren in beiden Armen etwa gleich. Das mediane Alter betrug 64 Jahre (IQR: 57-69 Jahre), 28,8% waren Frauen, 38,5% US-Amerikaner, 25,7% Osteuropäer; die übrigen Studienteilnehmer stammten aus den Niederlanden, Neuseeland, Südafrika und Asien. In der Sekundärprävention befanden sich 70,7%, in der Primärprävention 29,3%. Statine nahmen 31% in hoher, 62% in mittlerer und 6,4% in geringer Dosierung ein. Der Nüchtern-TG-Wert lag bei Studienbeginn im Mittel bei 216 mg/dl, das LDL-C bei 75 mg/dl.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,9 Jahren hatten 10,5% der Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen (9,9% im Verum- und 11,2% im Plazebo-Arm). An der letzten Visite nahmen 83,5% teil. Über die Adhärenz zur Studienmedikation (immerhin mussten 4 Fischöl-Kapseln täglich über 4 Jahre eingenommen werden) werden keine Aussagen gemacht. Der TG-Wert sank mit Verum um durchschnittlich 39 mg/dl (-18,3%) und veränderte sich mit Plazebo unwesentlich (+2,2%).

Der PEP trat bei insgesamt 1.606 Patienten ein, bei 17,2% mit EPA und bei 22% mit Plazebo. Die Hazard Ratio (HR) beträgt 0,75 (95%-Konfidenzintervall: 0,68-0,83;  $p < 0,001$ ) und der absolute Unterschied 4,8%. Die errechnete Number needed to treat (NNT) liegt bei 21 über 5 Jahre Therapie. Die Kaplan-Meier Kurven laufen etwa ab dem 2. Behandlungsjahr auseinander. Bemerkenswert ist, dass es bei jeder einzelnen der fünf Komponenten des kombinierten Endpunkts zu signifikanten Unterschieden kam: kardiovaskulärer Tod (4,3%

vs. 5,2%), nicht tödlicher Myokardinfarkt (5,8% vs. 8,1%), nicht tödlicher Schlaganfall (2,1% vs. 2,9%), koronare Revaskularisation (9,2% vs. 13,3%) und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (2,6% vs. 3,8%). Die Gesamtletalität unter EPA war um absolut 0,9% geringer, aber nicht statistisch signifikant (6,7% vs. 7,6%).

Der positive Effekt von EPA gegenüber Placebo hinsichtlich des PEP war auch in nahezu allen Subgruppen nachweisbar und trat in gleichem Maße unabhängig von den TG-Ausgangswerten auf (< 150 mg/dl: Hazard Ratio = HR: 0,79; ≥ 150 mg/dl: HR: 0,75; ≥ 200 mg/dl: HR: 0,73). Die größten Effekte wurden bei Patienten < 65 Jahren (HR: 0,65), US-Amerikanern (HR: 0,69), einem Ausgangs-TG > 200 mg/dl und HDL-Cholesterin ≤ 35 mg/dl (HR: 0,62) gefunden.

Mit EPA traten signifikant mehr periphere Ödeme (6,5% vs. 5%), Obstipation (5,4% vs. 3,6%) und Vorhofflimmern (5,3% vs. 3,9%) auf. Tendenziell – aber nicht signifikant – ereigneten sich mit EPA mehr schwerwiegende Blutungen (2,7% vs. 2,1%; p = 0,06).

Die Autoren erklären ihre doch erheblich von den Vorläuferstudien abweichenden Ergebnisse in erster Linie durch die hohe EPA-Dosis und/oder die fehlende Beimischung von DHA. Eine Übertragung der Ergebnisse auf andere Fischölpräparate sei daher nicht zulässig. Eine unverblindete japanische Studie (JELIS) kam 2007 mit 1,8 g reinem EPA täglich zu ähnlichen Ergebnissen (8). Die Beobachtung, dass das Risiko unabhängig von den erzielten TG-Werten gesenkt wurde (HR: 0,71 bei ≥ 150 mg/dl und HR: 0,7 bei < 150 mg/dl), spreche für einen unbekanntem Wirkmechanismus. Spekuliert wird über einen antithrombotischen oder entzündungshemmenden Effekt. Weitere RCT werden gefordert und angekündigt.

**Diskussion:** Die Ergebnisse der REDUCE-IT-Studie sind überraschend positiv, sollten aber therapeutisch zunächst nicht umgesetzt werden. Die Tatsache, dass ein unbekannter und nicht der ursprünglich angenommene Wirkmechanismus für die beobachteten Wirkungen verantwortlich sein soll, macht nachdenklich. Fehler bei der Verblindung, Adhärenzprobleme und Interaktionen des verwendeten Placebos mit den übrigen Medikamenten könnten das Studienergebnis beeinflusst haben. Im Editorial mit dem Titel „FISHing for the miracle of omega 3“ (1) wird auch darauf hingewiesen, dass die jahrelange Einnahme von Paraffin das Ergebnis zu Ungunsten der Placebo-Gruppe beeinflusst haben könnte, beispielsweise durch Interaktionen mit den übrigen Medikamenten (Resorptionsstörungen) oder direkte oder indirekte Effekte auf den Lipidstoffwechsel.

**Fazit:** Eine 5-jährige Behandlung mit hochdosierter reiner Eicosapentaensäure (EPA), einer von mehreren im Fischöl enthaltenen vielfach ungesättigten Fettsäuren, senkte bei kardiovaskulären Risikopatienten mit erhöhten Triglyzerid-Werten (> 150 mg/dl) bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Statin einen aus kardiovaskulären Erkrankungen zusammengesetzten Endpunkt relativ um 25% und absolut um 4,8%. Die Letalität wurde nicht gesenkt. Die für die Wirksamkeit verantwortlichen Mechanismen sind bisher unklar, zumal die Ergebnisse unabhängig waren vom Ausmaß der Triglyzeridsenkung. Ein Präparat mit reiner EPA, wie das in dieser Studie verwendete, ist in Deutschland und Österreich nicht erhältlich. Eine Übertragung der Ergebnisse auf die hier angebotenen Fischölkapseln ist nicht zulässig.

## **Fazit:**

*Die Studie scheint doch sehr marktgetriggert zu sein. Auch die Mortalität wird nicht beeinflusst, nur die Morbidität. Eine wirklich harte Indikation in der Therapie sehen wir nicht.*

*Die Einnahme von Kapseln kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht die Umstellung der Lebensumstände ersetzen – höchstens ergänzen.*

## **Fazit Regen:**

Wir schließen uns dem vorherigen Fazit an.

# Podiatry interventions to prevent falls in older people: a systematic review and meta-analysis

**Background:** foot problems are independent risk factors for falls in older people. Podiatrists diagnose and treat a wide range of problems affecting the feet, ankles and lower limbs. However, the effectiveness of podiatry interventions to prevent falls in older people is unknown. This systematic review examined podiatry interventions for falls prevention delivered in the community and in care homes.

**Methods:** systematic review and meta-analysis. We searched multiple electronic databases with no language restrictions. Randomised or quasi-randomised-controlled trials documenting podiatry interventions in older people (aged 60+) were included. Two reviewers independently applied selection criteria and assessed methodological quality using the Cochrane Risk of Bias tool. TiDieR guidelines guided data extraction and where suitable statistical summary data were available, we combined the selected outcome data in pooled meta-analyses.

**Results:** from 35,857 titles and 5,201 screened abstracts, nine studies involving 6,502 participants (range 40–3,727) met the inclusion criteria. Interventions were single component podiatry (two studies), multifaceted podiatry (three studies), or multifactorial involving other components and referral to podiatry component (four studies). Seven studies were conducted in the community and two in care homes. Quality assessment showed overall low risk for selection bias, but unclear or high risk of detection bias in 4/9 studies. Combining falls rate data showed significant effects for multifaceted podiatry interventions compared to usual care (falls rate ratio 0.77 [95% CI 0.61, 0.99]); and multifactorial interventions including podiatry (falls rate ratio: 0.73 [95% CI 0.54, 0.98]). Single component podiatry interventions demonstrated no significant effects on falls rate.

**Conclusions:** multifaceted podiatry interventions and multifactorial interventions involving referral to podiatry produce significant reductions in falls rate. The effect of multi-component podiatry interventions and of podiatry within multifactorial interventions in care homes is unknown and requires further trial data.

## kurze Zusammenfassung

Studie beschäftigt sich mit Fragestellung, können Stürze von älteren Menschen (sowohl in Pflegeheimen als auch zuhause lebenden) durch podiatrische/podologische Maßnahmen verhindert/vermindert werden.

### Definition

englisch: podiatry: meint sowohl medizinische als auch nicht medizinische FußspezialistInnen

deutsch: Podologie: nichtärztliche Heilkunde am Fuß

Podiater: Arzt/Ärztin der/die auf Fußchirurgie spezialisiert ist.

### Hintergrund:

Stürze bei älteren Menschen (in dieser Studie: 69-87 Jahre) häufiges Problem. Präventive Interventionen beinhalten: Kraft- und Gleichgewichtsübungen, Medikamentenplan anpassen/ändern, Physio- und Ergotherapie, Diagnostik und Behandlung von Augenerkrankungen.

Auch Fußprobleme führen häufig zu Stürzen: Fußschmerzen, Bewegungseinschränkungen im Fußgelenk, Hallux Valgus, verminderte Muskelkraft (eingeschränkte Plantarflexion), Schuhwerk assoziierte Risikofaktoren: hohe Absätze, Schuhe ohne Fersenriemen, kleine Sohlenkontaktfläche. PodologInnen/Podiater verbessern die Mobilität der PatientInnen durch Diagnostik und Behandlung von einfachen und komplexen Pathologien im Bereich der unteren Extremität, z.B. durch Debridement, chirurgische Interventionen, Übungen, medizinische Schuhe und Orthesen.

### Begriffsdefinition:

**Einfache Maßnahmen (single component podiatry interventions):** Einlagen, geeignete Schuhe

**Vielseitige Maßnahmen (multifaceted podiatry interventions):** Beratung und Information, Schuhwerk und Orthesen, und spezielle Fußübungen für zuhause.

**Multifaktorielle Maßnahmen (multifactorial interventions):** Kallus Debridement, Übungen, medizinische Schuhe, Orthesen, Diagnostik, podiatrische Risiko-Einschätzung, Überweisung zum Podiater/Podologen,

Menschen, welche in Pflegeheimen untergebracht sind, haben bis zu dreifach erhöhtes Risiko zu stürzen, als jene, die nicht in Pflegeheimen leben. Maßnahmen für effektive Sturzprophylaxe in Pflegeheimen sind daher besonders wichtig.

**Ergebnisse:** Sowohl vielseitige als auch multifaktorielle Maßnahmen scheinen sich positiv auf das Sturzrisiko auszuwirken. In beiden Maßnahmen werden spezielle Übungen (für Fuß bzw. Fußgelenk) angeführt, könnte Grund für positiven Effekt sein. Ergebnisse gelten lediglich für zuhause wohnende PatientInnen.

**potentielle Schwäche der Studie:** Stürze wurden durch PatientInnen dokumentiert (Sturzkalender, Unfallbericht), evtl. haben PatientInnen nicht zuverlässig dokumentiert. PatientInnen, welche zum

Podiater überwiesen wurden, nicht klar ob hingegangen bzw. ob Maßnahmen eingeleitet/diese befolgt wurden.

### **Zusammenfassung**

Vielseitige und multifaktorielle podiatrische Interventionen können zur Sturzprophylaxe von älteren Menschen, welche zuhause leben, beitragen. Für Pflegeheime kann diesbezüglich keine Aussage gemacht werden Grund dafür sind zum einen die Studiengröße, zum anderen die Heterogenität der Maßnahmen und Ergebnisse der einzelnen Studien. Darüber hinaus fehlten Details über die durchgeführten Behandlungen.

## **Fazit:**

*Sturzprävention im Alter ist ein enorm wichtiges Thema, auch und gerade in der Hausarztpraxis. Sturzfallen entfernen wären eine Option – wird aber von Patienten nur teilweise akzeptiert (geliebte Pantoffeln oder erinnerungsschwerer Flokati). Kooperation mit Ergotherapeuten und Physiotherapeuten? Aufmerksam sein auf bei anamnestischen Hinweisen (auch Beinahe-Stürze).*

## **Fazit Regen:**

Wir können Stürze vermeiden, in dem wir darauf hinweisen, dass sturzgefährdete Patienten möglichst viel in Bewegung bleiben (Physio, Angehörige). Nächtliche Gänge zur Toilette in fremder Umgebung sind gefährlich. Gut wäre ein Rollator für die Wohnung und einer für draußen.

Frage: kann man zwei Rollatoren verschreiben, einen für drinnen, einen für draußen?

# **Iron for the treatment of restless legs syndrome**

Citation: Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 1. Art. No.: CD007834. DOI: 10.1002/14651858.CD007834.

### **Background**

Restless legs syndrome (RLS) is a common neurologic disorder that is associated with peripheral iron deficiency in a subgroup of patients. It is unclear whether iron therapy is effective treatment for RLS.

### **Objectives**

To evaluate the efficacy and safety of oral or parenteral iron for the treatment of restless legs syndrome (RLS) when compared with placebo or other therapies.

### **Selection criteria**

Controlled trials comparing any formulation of iron with placebo, other medications, or no treatment, in adults diagnosed with RLS according to expert clinical interview or explicit diagnostic criteria.

### **Data collection and analysis**

Two review authors independently extracted data and assessed trial quality, with discussion to reach consensus in the case of any disagreement. The primary outcome considered in this review was restlessness or unpleasant sensations, as experienced subjectively by the patient. We combined treatment/control differences in the outcomes across studies using random-effects meta-analyses. We analysed continuous data using mean differences (MDs) where possible and performed standardised mean difference (SMD) analyses when different measurements were used across studies. We calculated risk ratios (RRs) for dichotomous data using the Mantel-Haenszel method and 95% confidence intervals (CIs). We analysed study heterogeneity using the I<sup>2</sup> statistic. We used standard methodological procedures expected by Cochrane. We performed GRADE analysis using GRADEpro.

### **Main results**

We identified and included 10 studies (428 total participants, followed for 2-16 weeks) in this review. Our primary outcome was restlessness or uncomfortable leg sensations, which was quantified using the International Restless Legs Scale (IRLS) (range, 0 to 40) in eight trials and a different RLS

symptom scale in a ninth trial. Nine studies compared iron to placebo and one study compared iron to a dopamine agonist (pramipexole). The possibility for bias among the trials was variable. Three studies had a single element with high risk of bias, which was lack of blinding in two and incomplete outcome data in one. All studies had at least one feature resulting in unclear risk of bias.

Combining data from the seven trials using the IRLS to compare iron and placebo, use of iron resulted in greater improvement in IRLS scores (MD -3.78, 95% CI -6.25 to -1.31; I<sup>2</sup>= 66%, 7 studies, 345 participants) measured 2 to 12 weeks after treatment. Including an eighth study, which measured restlessness using a different scale, use of iron remained beneficial compared to placebo (SMD -0.74, 95% CI -1.26 to -0.23; I<sup>2</sup> = 80%, 8 studies, 370 participants). The GRADE assessment of certainty for this outcome was moderate.

The single study comparing iron to a dopamine agonist (pramipexole) found a similar reduction in RLS severity in the two groups (MD -0.40, 95% CI -5.93 to 5.13, 30 participants).

Assessment of secondary outcomes was limited by small numbers of trials assessing each outcome. Iron did not improve quality of life as a dichotomous measure (RR 2.01, 95% CI 0.54 to 7.45; I<sup>2</sup>=54%, 2 studies, 39 participants), but did improve quality of life measured on continuous scales (SMD 0.51, 95% CI 0.15 to 0.87; I<sup>2</sup>= 0%, 3 studies, 128 participants), compared to placebo. Subjective sleep quality was no different between iron and placebo groups (SMD 0.19, 95% CI -0.18 to 0.56; I<sup>2</sup> = 9%, 3 studies, 128 participants), nor was objective sleep quality, as measured by change in sleep efficiency in a single study (-35.5 +/- 92.0 versus -41.4 +/- 98.2, 18 participants). Periodic limb movements of sleep were not significantly reduced with iron compared to placebo ( SMD -0.19, 95% CI -0.70 to 0.32; I<sup>2</sup> = 0%, 2 studies, 60 participants). Iron did not improve sleepiness compared to placebo, as measured on the Epworth Sleepiness Scale (data not provided, 1 study, 60 participants) but did improve the daytime tiredness item of the RLS-6 compared to placebo (least squares mean difference -1.5, 95% CI -2.5 to -0.6; 1 study, 110 participants). The GRADE rating for secondary outcomes ranged from low to very low.

Prespecified subgroup analyses showed more improvement with iron in those trials studying participants on dialysis. The use of low serum ferritin levels as an inclusion criteria and the use of oral versus intravenous iron did not show significant subgroup differences.

Iron did not result in significantly more adverse events than placebo (RR 1.48, 95% CI 0.97 to 2.25; I<sup>2</sup> =45%, 6 studies, 298 participants). A single study reported that people treated with iron therapy experienced fewer adverse events than the active comparator pramipexole.

#### **Authors' conclusions**

Iron therapy probably improves restlessness and RLS severity in comparison to placebo. Iron therapy may not increase the risk of side effects in comparison to placebo. We are uncertain whether iron therapy improves quality of life in comparison to placebo. Iron therapy may make little or no difference to pramipexole in restlessness and RLS severity, as well as in the risk of adverse events. The effect on secondary outcomes such as quality of life, daytime functioning, and sleep quality, the optimal timing and formulation of administration, and patient characteristics predicting response require additional study.

## **Fazit:**

*Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass durch Eisensubstitution eine der Ursachen (zentraler Eisenmangel) des RLS behandelt werden kann. Auch wenn weiter die Medikation mit Dopaminergen Substanzen die first line Therapie bleibt, so sollte jeder Eisenmangel (mit oder ohne Anämie) beim RLS substituiert werden. Laut Leitlinie wenn das Ferritin unter 50 µg pro L ist.*

## **Fazit Regen:**

Wir werden Ferritin bei RLS-Patienten einmal messen und evtl. dann substituieren (12 Wochen) und nachbeobachten.

*Frage: Haben Hämochromatosepatienten eventuell niedrigere RLS-Zahlen?*

Degam Benefit 01/02 2019

## Grippeimpfung bei herzinsuffizienten Patienten

Die meisten von Ihnen werden die Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert-Koch-Institut kennen:

[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/34\\_18.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/34_18.pdf?__blob=publicationFile).

Für den Schutz gegen Influenza wird dazu geraten (Liste nicht vollständig), jährlich alle Erwachsenen über 60 Jahre zu impfen, alle Schwangeren ab dem 2. Trimenon, alle Bewohner eines Alters- bzw. Pflegeheims und alle Personen ab dem Alter von sechs Monaten „mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens“. Gemeint sind hier vor allem chronisch Kranke von Diabetes über Multiple Sklerose bis hin zu Asthma/COPD oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Ich will an dieser Stelle nicht ausführlicher über die umstrittenen Teile dieser Empfehlungen reden. Man könnte z.B. gut darüber diskutieren, warum Ältere ab 60 und nicht wie in den meisten Ländern ab 65 Jahren geimpft werden sollen oder warum die Impfung - ebenfalls wie in vielen anderen Ländern - nicht ausdrücklich für Kinder und Jugendliche empfohlen wird. Die sind in aller Regel immunstark, entwickeln also hohe Antikörperspiegel, während mit dem Alter die Immunantwort stark abnimmt. Besonders kleine Kinder sind effektive „Virusschleudern“ und deren Impfung könnte gut mithelfen, die immunschwachen Alten zu schützen.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass die sächsische Impfkommission eine m.E. vorbildliche Ausnahme macht und die Grippeimpfung ab dem vollendeten 6. Lebensmonat empfiehlt

[https://www.slaek.de/media/dokumente/02medien/Patienten/gesundheitsinformationen/impfen/E1\\_2019\\_Druck.pdf](https://www.slaek.de/media/dokumente/02medien/Patienten/gesundheitsinformationen/impfen/E1_2019_Druck.pdf)

**Ich will vielmehr auf eine neue Studie hinweisen, die zeigt, dass die Grippeimpfung bei herzinsuffizienten Patienten nicht nur Infektionsrate und Komplikationen vermindert, sondern auch die Gesamtmortalität senkt** (das haben bislang bereits zwei kleinere Beobachtungsstudien nahegelegt).

Wer erfährt, dass es sich hier um eine landesweite Kohortenstudie handelt, weiß meist schon, aus welchem Land die Untersuchung stammt: Aus Dänemark, einem Traumland der Epidemiologen, weil dort jeder Bürger eine persönliche

Identifikationsnummer besitzt und praktisch alle gesundheitsrelevanten Daten in umfangreichen Registern dokumentiert sind (z.B. dem National Patient Registry, dem National Prescription Registry, dem National Population Registry oder dem National Cause of Death Registry). Dänemark hat auch ein ziemlich gut organisiertes Primärarztssystem – alle hausärztlichen Tätigkeiten wie z.B. Impfungen, werden im National General Practitioners Reimbursement Registry erfasst.

### **Studie:**

*Die Autoren aus Kopenhagen und Boston haben zwischen den Jahren 2003 und 2015 nicht weniger als 151.328 Patienten mit der Diagnose Herzinsuffizienz samt allen Begleiterkrankungen und verabreichten Arzneimitteln identifiziert (56% Männer; durchschnittliches Alter 73 Jahre). Diejenigen Kranken, die innerhalb von 30 Tagen verstarben (n=16.711) und **Patienten unter 18 Jahren (n=569) wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen**, so dass die Gesamtzahl bei 134.048 lag.*

*Primäre Endpunkte waren Gesamtsterblichkeit und kardiovaskuläre Mortalität.*

*Alle Personen wurden bis zum Tod, der eventuellen Emigration oder bis zum geplanten Ende der Studie (2016 bzw. 2017) nachverfolgt – im Median waren das für die Gesamtsterblichkeit 3.7 Jahre.*

Bei diesen idealen Bedingungen wundert einen auch nicht die Vollständigkeit der Nachverfolgung: 99.8%!

- Von den 134.048 herzinsuffizienten Patienten waren 78.379 (58%) mindestens einmal gegen Grippe geimpft worden.
- Unter Berücksichtigung aller Unterschiede zwischen geimpften und nichtgeimpften Patienten war die Verabreichung mindesten einer Influenza-Vakzine mit einer Verminderung sowohl der Gesamt- als auch der kardiovaskulären Mortalität von 18% verbunden (Hazard Ratio 0.82; 95% Konfidenzintervall 0.81–0.84;  $P < 0.001$ ).
- Bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum mehr als drei Mal ihre jährliche Impfung erhielten, betrug die Reduktion der Sterblichkeit schon 28%!
- Je häufiger die jährliche Impfung verabreicht wurde, und desto früher im Jahr (September vs. Dezember oder noch später), desto stärker war der Effekt.

Wie bei jeder Arbeit kann man auch bei dieser Untersuchung einige potentielle Schwachpunkte finden ( die Autoren benennen sie selbst) :

- Es handelt sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie (die wird, so meine Einschätzung, auch nie in dieser Größe zustande kommen);
- erfasst wurden nur Patienten, die durch ihren Hausarzt geimpft wurden (andere Ärzte oder Apotheker in Dänemark bieten Impfungen aber gar nicht an); Daten wie linksventrikuläre Ejektionsfraktion oder BNP-Spiegel waren nicht im Register erfasst.

#### **Quintessenz:**

- In einer landesweiten Kohortenstudie wurden über fast 13 Jahre 134.048 herzinsuffiziente Patienten und die Häufigkeit einer verabreichten Grippeimpfung erfasst. 58% waren wenigstens einmal gegen Grippe geimpft worden.-
- Die Verabreichung mindesten einer jährlichen Influenza-Vakzine war mit einer Verminderung sowohl der Gesamt- als auch der kardiovaskulären Mortalität von 18% verbunden, bei mehr als dreimaliger Impfung betrug diese Reduktion bereits 28%!
- Je häufiger die jährliche Impfung verabreicht wurde, und desto früher im Jahr (September vs. Dezember oder noch später) desto stärker war die Senkung der Sterblichkeit.
- Herzinsuffiziente Patienten sollten jedes Jahr, möglichst schon im September/Oktober, gegen Grippe geimpft werden.

## **Fazit:**

*Herzinsuffiziente Patienten sollten jedes Jahr, möglichst schon im September/Oktober, gegen Grippe geimpft werden.  
Aufklärung mit absoluten Daten sollte erstellt bzw. vorgehalten werden.*

## **Fazit Regen:**

Die Einstellung zur Grippeimpfung ist in der Gruppe geteilt. Wobei wir nicht indoktrinierend auf Patienten einwirken. „Shared Decision Making“ ist eine hilfreiche Option, um den Patienten zu informieren, er entscheidet dann selber.

# **Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Thorax. 2019 Jan 10.**

**Hintergrund:** Bisherige RCTs haben keine eindeutigen Ergebnisse ergeben was Vit D und der Prävention von COPD Exacerbationen betrifft.

**Methode:** PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials und Web of Science wurden untersucht. Studien wurden bis Oktober 2017 berücksichtigt. Individuelle Teilnehmer-Data- Meta-analyse wurde durchgeführt wobei auch Geschlecht und Alter bzw. spirometrisches Stadium berücksichtigt worden.

**Ergebnisse:** 4 RCTs mit 560 Patienten konnten ausgewertet werden. Die Substitution hatte keinen Effekt an der Gesamtrate von moderaten bis schweren Exacerbationen im nicht-selektiertem Patientengut. Eine Analyse von Untergruppen ergab jedoch, dass bei Patienten mit niedrigem Vit.D-Spiegel (<25 nmol/L) eine protektive Wirkung bzgl. Exacerbationen (fast 50% Reduktion) nachgewiesen werden konnte. Bei höheren Spiegeln konnte keine ähnliche Wirkung beobachtet werden.

## **Fazit:**

*Vitamin D ist wie immer ein riesiges Thema.*

*Es wird seit 40 Jahren geforscht, trotzdem ist die Rolle von Vitamin D immer noch umstritten.*

*COPD ist eine chronische Entzündung mit systemischen Komplikationen.*

*Es gibt offensichtlich auch bei höheren Gaben keine Nebenwirkungen. Es gibt offensichtlich auch bei höheren Gaben keine Hyperkalzämie.*

## **Fazit Regen:**

Ob Vitamin D medizinisch hilft, ist immer noch umstritten. Die Diskussion ist ermüdend.

Wem nutzt der Hype (wer ist der Studien-Auftraggeber)? Labordiagnostik scheint ein Wirtschaftsfaktor zu sein. Vit. D selber ist ja viel zu billig.

## **Association of Prescribed Opioids With Increased Risk of Community-Acquired Pneumonia Among Patients With and Without HIV**

E. Jennifer Edelman, MD, MHS<sup>1,2</sup>; Kirsha S. Gordon, PhD<sup>1,3</sup>; Kristina Crothers, MD<sup>4</sup>; et al Kathleen Akgün, MD<sup>1,3</sup>; Kendall J. Bryant, PhD<sup>5</sup>; William C. Becker, MD<sup>1,3</sup>; Julie R. Gaither, PhD<sup>1</sup>; Cynthia L. Gibert, MD<sup>6,7</sup>; Adam J. Gordon, MD<sup>8,9</sup>; Brandon D. L. Marshall, PhD<sup>10</sup>; Maria C. Rodriguez-Barradas, MD<sup>11</sup>; Jeffrey H. Samet, MD<sup>12,13</sup>; Amy C. Justice, MD<sup>1,2,3</sup>; Janet P. Tate, ScD<sup>1,3</sup>; David A. Fiellin, MD<sup>1,2</sup>

Author Affiliations

**Question** What is the association between prescribed opioids and community-acquired pneumonia requiring hospitalization among patients living with and without HIV?

**Findings** In this nested case-control study of 4246 cases and 21 146 controls (25 392 participants), prescribed opioids were independently associated with community-acquired pneumonia in patients living with and without HIV. In addition, the risk for community-acquired pneumonia increased with higher opioid doses and opioids with known immunosuppressive properties.

**Meaning** These findings suggest that prescribed opioids independently contribute to community-acquired pneumonia risk among patients living with and without HIV; efforts to minimize prescribed opioid use, as well as to minimize use of higher doses and immunosuppressive opioids, may help mitigate this risk.

#### Abstract

**Importance** Some opioids are known immunosuppressants; however, the association of prescribed opioids with clinically relevant immune-related outcomes is understudied, especially among people living with HIV.

**Objective** To assess the association of prescribed opioids with community-acquired pneumonia (CAP) by opioid properties and HIV status.

**Design, Setting, and Participants** This nested case-control study used data from patients in the Veterans Aging Cohort Study (VACS) from January 1, 2000, through December 31, 2012. Participants in VACS included patients living with and without HIV who received care in Veterans Health Administration (VA) medical centers across the United States. Patients with CAP requiring hospitalization (n = 4246) were matched 1:5 with control individuals without CAP (n = 21 146) by age, sex, race/ethnicity, length of observation, and HIV status. Data were analyzed from March 15, 2017, through August 8, 2018.

**Exposures** Prescribed opioid exposure during the 12 months before the index date was characterized by a composite variable based on timing (none, past, or current); low (<20 mg), medium (20-50 mg), or high (>50 mg) median morphine equivalent daily dose; and opioid immunosuppressive properties (yes vs unknown or no).

**Main Outcome and Measure** CAP requiring hospitalization based on VA and Centers for Medicare & Medicaid data.

**Results** Among the 25 392 VACS participants (98.9% male; mean [SD] age, 55 [10] years), current medium doses of opioids with unknown or no immunosuppressive properties (adjusted odds ratio [AOR], 1.35; 95% CI, 1.13-1.62) and immunosuppressive properties (AOR, 2.07; 95% CI, 1.50-2.86) and current high doses of opioids with unknown or no immunosuppressive properties (AOR, 2.07; 95% CI, 1.50-2.86) and immunosuppressive properties (AOR, 3.18; 95% CI, 2.44-4.14) were associated with the greatest CAP risk compared with no prescribed opioids or any past prescribed opioid with no immunosuppressive (AOR, 1.24; 95% CI, 1.09-1.40) and immunosuppressive properties (AOR, 1.42; 95% CI, 1.21-1.67), especially with current receipt of immunosuppressive opioids. In stratified analyses, CAP risk was consistently greater among people living with HIV with current prescribed opioids, especially when prescribed immunosuppressive opioids (eg, AORs for current immunosuppressive opioids with medium dose, 1.76 [95% CI, 1.20-2.57] vs 2.33 [95% CI, 1.60-3.40]).

**Conclusions and Relevance** Prescribed opioids, especially higher-dose and immunosuppressive opioids, are associated with increased CAP risk among persons with and without HIV.

#### Zusammenfassung:

Im April wurde in *Infomed* eine Studie veröffentlicht <https://annals.org/aim/article-abstract/2672601/opioid-analgesic-use-risk-invasive-pneumococcal-diseases-nested-case-control> in der sich ein positiver Zusammenhang zwischen Opioiden und Pneumokokkeninfekten gezeigt hatte. Jetzt erfolgte eine neue Fall-Kontroll-Studie, wo man das auch bestätigt hat, und zwar wies man nach, dass Personen, die ausserhalb des KH an einer Pneumonie erkrankt waren, signifikant häufiger ein

Opioid eingenommen hatten als diejenigen der Kontrollgruppe. Das Risiko einer Pneumonie stieg mit der eingenommenen Opioiddosis; ausserdem war es höher bei Opioiden, denen immunsupprimierende Eigenschaften zugeschrieben werden (z.B. Morphin, Fentanyl, Codein), bzw. bei Personen mit einer HIV-Erkrankung, solange sie unter einer Opioidbehandlung standen.

## **Fazit:**

*Wir haben kaum HIV-Patienten. Wir haben aber viele immunsupprimierte Tumorpatienten. Für diese könnte die erhöhte Pneumonierate bei gleichzeitiger Gabe von Opioiden gelten.*

*Wir haben aber viele Patienten mit chronischen Schmerzen und Opioiden – die sind dann ja auch gefährdet, eine Pneumonie zu entwickeln.*

## **Fazit Regen:**

Auch wenn es diese Schwierigkeiten bei hohen Opioid-Dosen gibt, werden wir immer die Schmerzreduktion im Vordergrund sehen.

# AORTENANEURYSMA UND -DISSEKTION

## ... breite Anwendungsbeschränkungen für Gyrasehemmer beschlossen

[https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=016\\_01&artikel=1901016\\_01k](https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=016_01&artikel=1901016_01k)

© 2019 arznei-telegramm, publiziert am 18. Januar 2019

Ende Oktober 2018 haben Anbieter von Gyrasehemmern wie Ciprofloxacin (CIPROBAY, Generika) gemeinsam in einem Rote-Hand-Brief vor Aortenaneurysma und Aortendissektion unter den Antibiotika gewarnt.<sup>1</sup> Seitdem 2015 eine erste **Fallkontrollstudie aus Taiwan** ein 2,4-fach erhöhtes Risiko von Krankenhausbehandlungen wegen Aortenaneurysma oder -dissektion in den ersten 60 Tagen nach mindestens dreitägiger Einnahme eines Gyrasehemmers dokumentierte ([a-t 2015; 46: 102](#)),<sup>2</sup> sind zwei weitere unabhängige Beobachtungsstudien<sup>3,4</sup> publiziert worden, die ebenfalls einen Risikoanstieg auf etwa das Zweifache zeigen.

In der älteren der beiden Studien, einer **Kohortenstudie auf Basis kanadischer Registerdaten**, errechnet sich bei Patienten von mindestens 65 Jahren für Krankenhaus- oder Notfallaufnahme wegen Aortenaneurysma während und in den 30 Tagen nach Anwendung von Gyrasehemmern eine adjustierte Hazard Ratio (HR) von 2,24 (95% Konfidenzintervall [CI] 2,02-2,49). Ein geringer Risikoanstieg in dieser Altersgruppe auch nach Einnahme von Amoxicillin (AMOXIHEXAL u.a. Generika; HR 1,50; 95% CI 1,32-1,70) ist möglicherweise residualem Confounding zuzuschreiben.<sup>3</sup> Die neuere **Kohortenstudie auf Basis landesweiter schwedischer Registerdaten** vergleicht die Risiken der beiden Antibiotikaklassen bei Personen im Alter von mindestens 50 Jahren mittels Propensity-Score Matching direkt miteinander und zeigt ein signifikant erhöhtes Risiko von Krankenhaus- oder Notfallaufnahme oder Tod wegen Aortenaneurysma oder -dissektion innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der Behandlung mit einem Gyrasehemmer auch im Vergleich zur Anwendung von Amoxicillin (HR 1,66; 95% CI 1,12-2,46). 40% der Komplikationen unter Gyrasehemmern treten bereits in den ersten zehn Tagen auf. Aus dem relativen Risikoanstieg errechnen die Autoren eine absolute Zunahme von 82 Ereignissen pro 1 Million Behandlungszyklen.<sup>4</sup>

Die **taiwanische Arbeitsgruppe** hat Ende letzten Jahres eine **neue Analyse** wiederum auf Basis der nationalen Versicherungsdaten vorgelegt, in der Personen mit stationär behandelten Aortenaneurysmen oder -dissektionen zwischen 2001 und 2011 im Case-crossover-Design jeweils die eigenen Kontrollen bilden. Die 60-Tage-Periode vor Auftreten des Ereignisses wird dabei mit einer zufällig gewählten 60-Tage-Periode verglichen, die zwischen 180 und 60 Tage vor dem Ereignis liegt. Erneut findet sich ein etwa zweifach erhöhtes Risiko unter Gyrasehemmern (adjustierte Odds Ratio [OR] 2,05; 95% CI 1,13-3,71), das zudem mit Dauer der Anwendung zunimmt.<sup>5</sup>

Der Zusammenhang erscheint **biologisch plausibel**. Vermutet wird ein ähnlicher Wirkmechanismus mit Förderung des Kollagenabbaus, wie er bei den Sehnenschädigungen durch Gyrasehemmer diskutiert wird. Vermutet wird zudem ein Klasseneffekt.<sup>6</sup> Ob es Unterschiede zwischen einzelnen Vertretern der Klasse gibt, ist unklar.

Aktuell warnt auch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA.<sup>7</sup> In den USA wie in der EU müssen Gyrasehemmer bei **Risikopatienten** in Zukunft gemieden werden<sup>7</sup> bzw. dürfen nur noch nach sorgfältiger Nutzen-Schaden-Abwägung und Berücksichtigung anderer Optionen verordnet werden.<sup>1</sup> Dies bedeutet nochmals eine deutliche Anwendungsbeschränkung (vgl. [a-t 2018; 49: 87-8](#)) für die bislang häufig verordneten Antibiotika (2017: 28 Mio. definierte Tagesdosen<sup>8</sup>): Zu den Risikogruppen gehören nämlich nicht nur Patienten mit vorbestehendem Aneurysma oder vorbestehender Dissektion der Aorta, mit Aneurysmen in der Familienanamnese oder mit genetischen Erkrankungen wie MARFAN-Syndrom, sondern beispielsweise auch alle mit Hypertonie oder Atherosklerose, laut FDA aber auch alle älteren Patienten.<sup>1,7</sup>

Aortenaneurysmen und -dissektionen sind seltene, aber potenziell tödliche Erkrankungen. Anwender von Gyrasehemmern sollen das Risiko kennen und bei plötzlich auftretenden schweren Bauch-, Brustkorb- oder Rückenschmerzen unverzüglich ärztliche Hilfe aufsuchen.<sup>1,7</sup>

**Nach konsistenten Ergebnissen von vier Beobachtungsstudien steigern Gyrasehemmer das Risiko von Aortenaneurysmen oder -dissektionen auf etwa das Zweifache.**

**Erneut wurden daher jetzt breite Anwendungsbeschränkungen für Gyrasehemmer beschlossen: Sie dürfen bei Risikopatienten nur noch nach sorgfältiger Nutzen-Schaden-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapieoptionen verordnet werden. Zu den Risikogruppen gehören nicht nur Patienten mit vorbestehenden Aneurysmen oder Dissektionen oder bestimmten genetischen Erkrankungen, sondern beispielsweise auch alle Patienten mit Hypertonie oder Atherosklerose, laut FDA auch alle Älteren.**

## **Fazit:**

*Gyrasehemmer sind Reservemittel in einzelnen, ausgewählten Fällen. Wenn es keine andere Alternative gibt!*

*Es bleibt die Indikation bei z.B.:*

*Prostatitis, komplizierte Pneumonie, Pyelonephritis, Amoxi-Allergie*