

13. Journal Club Regen

Elevated HDL-C is associated with adverse cardiovascular events

<https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/HDL-cholesterol-A-moving-target/174943-elevated-hdl-c-is-associated-with-adverse-cardiovascular-outcomes>

Introduction and methods

Low levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) are associated with an increased cardiovascular (CV) risk, however, efforts to increase HDL-c did not lead to a decrease in CV risk. On the other hand, recent data indicate that there is a U-shaped association between HDL-c levels and adverse CV events and all-cause mortality.

In this study, 5,291 adults with CV disease, included in the Emory Cardiovascular Biobank, were followed-up for a median of 4.5 years (IQR: 1.8-6.9). Participants were divided into five groups based on their HDL-c levels:

- <30 mg/dl (<0.78 mmol/L)
- 31-40 mg/dl (0.8-1mmol/L)
- 41-50 mg/dl (1.1-1.3 mmol/L)
- 51-60 mg/dl (1.3-1.5 mmol/L)
- >60 mg/dl (>1.5 mmol/L)

The primary outcomes were all-cause mortality and CV death or non-fatal myocardial infarction (MI).

Main results

- The average age of the study population was 63 years, and 35% were female.
- The median follow-up was 4.5 years, during which 13% of participants suffered an MI or died, due to CV causes.
- Participants with HDL-c between 41 and 60 mg/dl (1.1-1.6 mmol/L) had the lowest CV risk, whereas the risk increased with low levels (< 41 mg/dl [<1.1 mmol/L]), as well as with very high levels (>60 mg/dl [>1.6 mmol/L]). In the group with the highest HDL-c levels, the risk of CV death was almost two-fold, compared with those in the 41-50 mg/dl (1.1-1.2 mmol/L) group.

Conclusion

Very high levels of HDL-c were associated with increased risk of CV death.

Discussion

After the presentation it was discussed that HDL is a very complex and multifunctional molecule that has not been fully understood yet. The possible mechanisms explaining such results may be genetic differentiation or dysfunctional HDL molecules, which are impaired as quantity increases. Very high HDL-c levels impact 1-5% of the general population, mostly females.

Fazit:

Bestes Outcome haben Patienten mit HDL Werten zwischen 45 und 60. Grundsätzlich haben wir aber wenige Patienten, die einfach nur erhöhte HDL-Werte haben.

Groß beeinflussen lässt sich das HDL eigentlich nicht. Wir sollten vielleicht abwarten.

Fazit Regen:

Das Thema ist sehr unübersichtlich und verwirrend! Ständig gibt es neue Informationen und offensichtlich viele Interessensgruppen. Das macht eine stringente Therapie in der Praxis sehr schwer.

Grundsätzlich meinen wir, wir sollten so wenig wie möglich - so selten wie möglich verordnen.

ERHÖHTES HAUTKREBSRISIKO UNTER HYDROCHLOROTHIAZID – WAS TUN?

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

Was wurde untersucht?

- Dänisches Krebsregister hinsichtlich Basalzellkarzinome und Squamous Cell Karzinome sowie HCT Einnahme via Dänisches National Prescription Registry.
- Es wurde die Odds Ratio bestimmt
- Studienpopulation waren 71.533 Fälle mit Basalzellcarcinom und 8629 Fälle mit Squamous Cell Carcinom.
- 2,7 % der BCC waren high-users von HCT (kumulative Dosis >50.000 mg), OR 1,29
- 10% der SCC waren high-users von HCT (kumulative Dosis > 50.000 mg), OR 3,98
- Dosis-Wirkung-Beziehung nachgewiesen für BCC und SCC

Basalzellkarzinom (BCC)

- eine (für Confounder) korrigierte erhöhte Risikoerhöhung von 29% bei „high use“ (definiert als > 50.000 mg → 12,5 mg über 11 Jahre) von 29%.
- **Wenn man das weiter trennt sieht man eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung** (im Originalartikel auch schön grafisch dargestellt):
z.B.
 - 50.000-75.000 mg ergibt eine Risikoerhöhung von 14% (entspricht 11-16,5 Jahre bei 12,5 mg/d)
 - 100.000-150.000 mg ergibt sich eine Risikoerhöhung von 30% (entspricht etwa 22-33 Jahre bei 12,5 mg/d)
 - 200.000 mg oder mehr (wäre also 12,5 mg täglich über 44 Jahre) ergibt eine Risikoerhöhung von 54%.

Plattenepithelkarzinom (SCC)

- eine (für Confounder) korrigierte erhöhte Risikoerhöhung von 298% bei „high use“ (definiert als > 50.000 mg → 12,5 mg über 11 Jahre) von 29%.
- **Wenn man das weiter trennt sieht man eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung:**
z.B.
 - 50.000-75.000 mg ergibt eine Risikoerhöhung von 105% (entspricht 11-16,5 Jahre bei 12,5 mg/d)
 - 100.000-150.000 mg ergibt sich eine Risikoerhöhung von 256% (entspricht etwa 22-33 Jahre bei 12,5 mg/d)
 - 200.000 mg oder mehr (wäre also 12,5 mg täglich über 44 Jahre) ergibt eine Risikoerhöhung von 638%.

Basalzellkarzinom

BCC	<u>Behandlungsdauer</u>	<u>Rel. Risiko durch HCT</u> <u>Einnahme</u>	<u>Odds Ratio</u>
HCT „high use“ > 50.000 mg		29%	
→ 50.000-75.000	11-16,5 Jahre bei 12,5 mg/d	14%	1,14
→ 100.000-150.000	22-33 Jahre bei 12,5 mg/d	30%	1,30
→ >200.000	44 Jahre bei 12,5 mg/d	54%	1,54

Plattenepithelkarzinom

SCC	<u>Behandlungsdauer</u>	<u>Rel. Risiko durch HCT</u> <u>Einnahme</u>	<u>Odds Ratio</u>
HCT „high use“ > 50.000 mg		298%	

→ 50.000-75.000	11-16,5 Jahre bei 12,5 mg/d	105%	2,05
→ 100.000-150.000	22-33 Jahre bei 12,5 mg/d	256%	3,56
→ >200.000	44 Jahre bei 12,5 mg/d	638%	7,38

Aber: relative Risikoerhöhung muss man IMMER im Rahmen der Inzidenz/Prävalenz betrachten!

Die Prävalenz eines BCC schwankt je nach Sonneneinstrahlung zwischen 20–50 (Mitteleuropa) Erkrankungen auf 100.000 Einwohner, das sind in DL etwa 137.000 Neuerkrankungen im Jahr und beim SCC etwa 70.000 Neuerkrankungen im Jahr in Deutschland.

Wenn man es umdreht: **nur 2,7% der Menschen mit BCC hatte 50.000 mg HCT oder mehr genommen und nur 10% der Menschen mit SCC.....**

Wir können also die „Hautkrebsepidemie“ nicht aufhalten durch das Weglassen von HCT.

Ergänzung, da Lippen-CA in der oben genannten Studie ausgeschlossen wurde:

Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. Pottegård A et al. J Intern Med. 2017 Oct;282(4):322-331. doi: 10.1111/joim.12629. Epub 2017 Jun 6.

„Ever-Use“: OR 2,1

„High-use“ über 25.000 mg: OR 3,9

>100.000 mg: OR 7,7

→ Hier wird angenommen, dass 11% der Lippenkarzinome durch HCT verursacht werden

ODDs Ratio:

Die Odds Ratio, kurz OR, oder das Quotenverhältnis ist eine Messzahl aus der [Statistik](#), die etwas über die Stärke eines Zusammenhangs von zwei [Merkmalen](#) aussagt. Zwei "Odds" (Quoten) werden dabei miteinander verglichen. Odds für eine bestimmte Erkrankung sind der Quotient aus der Anzahl der erkrankten Personen und der Nichterkrankten.

Die Odds Ratio bezieht sich auf Quoten und nicht auf [Wahrscheinlichkeiten](#) wie das [relative Risiko](#)(RR).

Die Odds ratio wird häufig in der [Epidemiologie](#) verwendet, um auszudrücken, wie stark ein vermuteter [Risikofaktor](#) mit einer bestimmten [Krankheit](#) zusammenhängt. Man vergleicht dabei Personen mit einem potentiellen Risikofaktor für eine Erkrankung mit Personen, die diesen Risikofaktor *nicht* aufweisen. Die Odds Ratio drückt dann aus, um wie viel größer die Chance in der Gruppe mit Risikofaktor ist, zu erkranken - verglichen mit der Chance in der Gruppe ohne Risikofaktor.

Sie kann Werte zwischen 0 und ∞ annehmen. **Ein Wert größer 1 bedeutet, dass die Chancen (odds) der ersten Gruppe größer sind, ein Wert kleiner 1 bedeutet, dass die Odds der ersten Gruppe kleiner sind. Ein Wert von 1 bedeutet ein gleiches Quotenverhältnis.**

Fazit:

Das Fazit der Studienautoren lautet den Einsatz von HCT gut zu überdenken, da viele alternative Antihypertonika mit ähnlich guter Wirkung, aber ohne Assoziation zu Hautkrebs zur Verfügung stehen. Laut Arzneimitteltelegramm sollten alle Patienten von HCT auf Chlorthalidon umgestellt werden. Allerdings liegen derzeit **noch keine Daten zu Chlorthalidon** und seine Wirkung auf weißen Hautkrebs vor – weder in dieser Studie noch in anderen. Zusätzlich ist auch die Schlussfolgerung der Studienautoren kritisch zu bewerten, da Dr Pottgard u.a. durch Förderungen von LEO Pharma erhält, die Bendroflumethiazid herstellen, welches ja eines der Alternativ-Thiazide darstellt.

Die Empfehlung des Medicines Evaluation Board (MEB) der Niederlande beruft sich auf die **weiterhin positiv ausfallende positive Nutzen-Risiko-Profil des HCT** und empfiehlt daher die **Umstellung auf Chlorthalidon** vorerst **nur für Patienten, die bereits ein BCC oder SCC** hatten.

Die vorliegende Originalstudie legt nahe besonders bei zwei Gruppen das erhöhte Hautkrebsrisiko unter HCT zu bedenken und eventuell in der Wirkstoffwahl zu beachten:

- a) bei **jungen Patienten <50 Jahren**: da die kumulative Dosis ausschlaggebend ist, haben jüngere Patienten auf ihr Leben gesehen ein höheres Risiko
- b) bei **Frauen**: hier ist v.a. das Risiko für SCC erhöht (OR = 4,46 vs. 3,26 bei Männern); dies könnte u.U. aber auch mit unterschiedlichen Sonnenexpositionsgewohnheiten von Frauen und Männern zusammen hängen.

Generell sollten Patienten, die HCT erhalten, über seine photosensibilisierende Wirkung, das potentielle Risiko an weißem Hautkrebs zu erkranken, sowie protektive Maßnahmen bezüglich der UV-Exposition **aufgeklärt** werden. Zusätzlich sollte der behandelnde Arzt das Risiko im Kopf behalten und auf **Auffälligkeiten der Haut** mit der angemessenen Aufmerksamkeit reagieren. In diesem Zusammenhang ist auch das Hautkrebsscreening von gesteigerter Bedeutung.

Fazit Regen:

Wenn Patienten aktiv nachfragen, sollte man auf alle Fälle reagieren. Dies ist spätestens dann zu erwarten, wenn das Thema in die Medien kommt. Dann kann schnell ein Lieferengpass entstehen.

Chlorthalidon, Xipamid und Indapamid wären Alternativen.

Es wären gut verständliche Materialien, die das Hautkrebsrisiko realistisch darstellen und uns in der Beratung unterstützen, sehr hilfreich. So stehen wir wieder am Ende der Erklärungskette und müssen die nicht einfache Aufklärungsarbeit leisten.

Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial.

Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Lancet. 2018 Aug 4;392(10145):400-408. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31388-6. Epub 2018 Jul 26. (Original) PMID: 30057104

Hintergrund: Das Ösophaguskarzinom ist weltweit die sechst-häufigste Todesursache bei Krebserkrankungen und Barrett-Ösophagus (BÖ) ist der wichtigste Risikofaktor bei dessen Entstehung. Das Ziel war den Effekt von PPI (Esomeprazol) und Aspirin bei BÖ-Patienten in der Behandlung festzustellen.

Methode: Die Studie mit dem Namen "The Aspirin and Esomeprazole Chemoprevention in Barrett's metaplasia Trial" hatte ein 2x2 Faktor - Design. Die untersuchten Patienten wurde gleichmäßig in 4 Gruppen geteilt: hochdosierter (HD) PPI (2x40 mg) mit/ohne ASS (USA 300 mg/die, Kanada 325 mg/die) oder niedrig dosierter (ND) PPI (1x20 mg) mit/ohne ASS. Die Patienten erhielten diese Therapie für mindestens 8 Jahre. Die Aufteilung war nicht verblindet. Die untersuchenden Pathologen wurden über die Therapie nicht informiert. Der primäre Gesamtpunkt beinhaltete die Gesamtmortalität, Ösophaguskarzinom und High-grade-Dysplasie. Bei der Analyse wurden zusätzlich Einflussfaktoren wie Alter, Ausdehnung von dem BÖ und intestinale Metaplasie berücksichtigt.

Ergebnisse: Zwischen 03/2005 und 03/2009 wurden 2557 Patienten registriert. Die Gruppen setzten sich folgendermaßen zusammen: Gruppe LDPPI ohne ASS 705, HDPPI ohne ASS 704, LDPPI mit ASS 571, HDPPI mit ASS 577. Mittleres follow-up und Behandlung war 8,9 J (8,2-9,8), gesammelt wurden 20095 follow-up-Jahre und 99,9 % des geplanten Data. 313 Erkrankungen ereigneten sich. HDPPI war dem LDPPI überlegen. Mit ASS war nicht signifikant besser als ohne Aspirin. Wobei, wenn den Patienten NSAR untersagt wurden, war das Ergebnis mit ASS signifikant besser als ohne ASS. Bei der Gesamtauswertung war der größte Unterschied zwischen den Gruppen HDPPI mit ASS und LDPPI ohne ASS. Der NNT war für PPI 34 und für ASS 43. Nur 1 % der Patienten berichtet über schwere NW.

Schlussfolgerung: HDPPI und ASS chemopreventive Therapie, v.a. in Kombination, signifikant und gefahrlos verbessert das Outcome bei BÖ-Patienten.

Funding: Cancer Research UK, AstraZeneca, Wellcome Trust, and Health Technology Assessment.

Fazit:

Der Unterschied ist signifikant, aber wahrscheinlich nicht relevant. In der Regel sollte die Gabe von PPI bedarfsadaptiert umgesetzt werden.

Fazit Regen:

Dies haben wir nicht besprochen. Nur zur Kenntnisnahme im Skript.

Aspirin® 100mg zur Primärprävention kardialer Ereignisse bei älteren Menschen schadet eher als dass es nützt

Wirksamkeit und Sicherheit von Aspirin® 100mg, verglichen mit Placebo, in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei gesunden älteren Menschen

Hintergrund:

Aspirin®, in niedriger Dosierung, ist das häufigste verschriebene Medikament zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Bei der sekundären Prävention ist die Wirksamkeit von Aspirin® unbestritten, während die Wirksamkeit von Aspirin® als primär präventive Massnahme unklar ist. Zu erwarten wäre ein Effekt vor allem bei älteren Menschen – ältere Menschen haben ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse – aber in den bisher zu diesem Thema publizierten Studien waren ältere Personen untervertreten, die Studien wurden vorwiegend mit jüngeren Personen durchgeführt. Bekannt ist auch, dass mit zunehmendem Alter das Blutungsrisiko steigt.

In dieser Studie wurde der präventive Effekt von Aspirin® 100 mg bei gesunden älteren Personen untersucht.

Studiendesign und Methode:

Randomisierte Studie, Vergleich der aktiven Substanz mit Placebo, verblindet

Studienort:

USA und Australien

Interventionen:

- Gruppe 1: Aspirin® 100mg/Tag
- Gruppe 2: Placebo

Outcome:

In dieser Studie wird über Häufigkeiten kardiovaskulärer Ereignisse berichtet (über Demenz und Todesursachen wird in einer anderen Studie berichtet)

- Kardiovaskuläre Ereignisse; fataler Myokardinfarkt, nicht-fataler Myokardinfarkt, fataler und nicht fataler Schlaganfall, Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz.
- Schwere Blutung; definiert als symptomatische intrakranielle Blutung, klinisch signifikante extrakranielle Blutung (machte eine Transfusion nötig, verlängerte die Hospitalisationszeit, machte einen chirurgischen Eingriff nötig oder führte zum Tod)

Resultat:

- 2010 bis 2014 wurden über 19'000 Personen in die Studie eingeschlossen und in eine der beiden Gruppen randomisiert.

- Das mittlere Alter lag bei 74 Jahren, etwas über die Hälfte der Studienteilnehmer waren Frauen (56%), fast 90% der Teilnehmer wurden in Australien rekrutiert, der Rest in USA.
- Etwa ein Drittel der Teilnehmer nahm zum Zeitpunkt der Randomisierung ein Statin, 14% nahm regelmässig nicht-steroidale Analgetika ein.
- Die geplante Studiendauer war 5 Jahre (d.h. Teilnehmer nehmen das Präparat 5 Jahre lang ein); nach einer Zwischenanalyse wurde die Studie gestoppt. Aufgrund der Ergebnisse war nicht davon auszugehen, dass Aspirin® einen positiven Effekt auf das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse haben wird.
- Die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse war zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich; 10.7 Ereignisse/1'000 Patientenjahre in der Aspirin®-Gruppe versus 11.3 Ereignisse/1'000 Patientenjahre in der Placebo-Gruppe.
- Schwere Blutungen: 8.6 Ereignisse/1'000 Patientenjahre in der Aspirin®-Gruppe versus 6.2 Ereignisse/1'000 Patientenjahre in der Placebo-Gruppe.
- Wenn man die beiden (unerwünschten) Endpunkte – kardiovaskuläre Ereignisse und schwere Blutungen – kombiniert, dann sehen die Ergebnisse so aus: 19.3 unerwünschte Ereignisse/1'000 Patientenjahre in der Aspirin®-Gruppe versus 17.5 unerwünschte Ereignisse/1'000 Patientenjahre in der Placebo-Gruppe.
- Die Sterblichkeitsrate war in der Aspirin®-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe.

Kommentar:

- Aspirin® (100 mg/d) als Massnahme der kardiovaskulären Primärprävention erhöht das Blutungsrisiko, verringert aber das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse nicht in relevantem Mass.

<http://www.evimed.ch/journal-club/artikel/detail/aspirinr-100mg-zur-primarpraevention-kardialer-ereignisse-bei-aelteren-menschen-schadet-eher-als-d/>

Fazit:

Für die Primärprävention bei Niedrigrisikopatienten ist das ASS nicht einzusetzen, weil eher schädlich. Möglicherweise erhöhte Inzidenz von Karzinomen durch ASS.

Nur wer ist ein Hochrisikopatient?

In der Patientenbetreuung können wir Patienten bestärken, ASS nicht zu nehmen bzw. schwankenden Patienten entsprechend beraten.

Fazit Regen:

Wenn Patienten von Dritten kommen und unserer Meinung nach nicht notwendigerweise ASS erhalten, kann man mit ihnen reden und eher vom ASS abraten. Auch die Symptomatik, die zur ASS-Gabe geführt haben, sollten wir mit dem Patienten erörtern, da oft unbegründet (oder aus Gründen der DRG-Abrechnung).

Wir haben auch ARRIBA als Risikokalkulator und können hier die ASS-Gabe quantitativ bestimmen und als Entscheidungsgrundlage zu Rate ziehen.

Theophyllin in niederen Dosen – zusätzlich zu inhalativen Steroiden reduziert Exazerbationen bei Patienten mit COPD nicht

Devereux G et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018; 320: 1548-1559.

Frage:

Effekt von niedrig dosiertem Theophyllin – zusätzlich zu inhalativen Steroiden – im Hinblick auf die Verhinderung von Exazerbationen bei Patienten mit COPD

Hintergrund:

Theophyllin ist eines der Medikamente für die Behandlung von Patienten mit COPD. Um eine relevante Bronchodilatation zu erreichen muss das Medikament allerdings relativ hoch dosiert werden und der Nachteil einer hohen Dosierung sind Nebenwirkungen. Theophyllin hat, wie man früher sagte, ein schmales therapeutisches Fenster. Aus präklinischen Studien ist bekannt, dass Theophyllin in niedriger Dosierung und geringen Plasmakonzentrationen den antiinflammatorischen Effekt von Steroiden potenziert. Es gibt auch Hinweise aus kleinen klinischen Studien für diese Potenzierung des antiinflammatorischen Effekts. Wenn sich dieses Konzept auch in grösseren klinischen Studien als valide erweist, dann könnte mit einer niedrigen Dosis Theophyllin die Exazerbationsrate gesenkt werden und möglicherweise auch Steroide eingespart werden.

In dieser Studie wird untersucht ob sich mit einer niedrigen Dosis Theophyllin, zusätzlich zu inhalativen Steroiden, das Risiko für Exazerbationen einer COPD verringern lässt.

Einschlusskriterien:

Patienten älter als 40 Jahre mit diagnostizierter COPD (FEV1/FVC < 0.7)

Mehr als 10 pack-years Nikotinkonsum

Behandelt mit inhalativen Steroiden und zwei oder mehr Exazerbationen (behandelt mit oralen Steroiden oder Antibiotika oder beidem) im abgelaufenen Jahr vor Einschluss in die Studie

Ausschlusskriterien:

Schwere oder instabile koronare Herzkrankheit

Studiendesign und Methode:

Randomisiert (stratifiziert), doppelt verblindet, multizentrisch

Studienort:

United Kingdom

Interventionen:

Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen

Gruppe 1: Theophyllin 200mg; Patienten mit einem idealen Körpergewicht < 60kg erhielten eine Tablette täglich; Teilnehmer mit einem idealen Körpergewicht > 60kg erhielten 2 Tabletten täglich

Gruppe 2: diese Patienten erhielten Plazebo

Outcome:

Primärer Outcome

Anzahl an Exazerbationen der COPD, die eine Therapie mit oralen Steroiden oder Antibiotika oder beiden Medikamenten notwendig machte

Sekundäre Outcomes

Anzahl ungeplanter Spitaleinweisungen wegen der COPD

Anzahl ungeplanter Spitaleinweisungen aus anderen Gründen

Lebensqualität und eine Reihe anderer Parameter

Resultat:

Insgesamt wurden 1'578 Teilnehmer randomisiert (791 in die Theophyllin-Gruppe und 787 in die Plazebo-Gruppe).

Das mittlere Alter betrug 68 Jahre, knapp mehr als die Hälfte waren Männer, ein Drittel rauchte immer noch; 80% wurden mit einer Tripeltherapie behandelt (inhalative Steroide, langwirksame β -Agonisten und langwirksame muskarinische Rezeptor-Antagonisten). Der Mittelwert für FEV1 lag bei 51%, 14% hatten eine schwere COPD und 9% eine milde COPD.

Die mittlere Anzahl akuter Exazerbation im Jahr vor Einschluss in die Studie lag bei 3.6.

Primärer Outcome: Während der 52 Wochen betrug die mittlere Anzahl Exazerbationen in der mit Theophyllin behandelten Gruppe 2.23 und in der Plazebo-Gruppe 2.24. Dieser Unterschied ist weder relevant noch signifikant.

Sekundäre Outcomes: Die Anzahl schwerer COPD Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisation war in der mit Theophyllin behandelten Gruppe tiefer als in der Plazebo-Gruppe; 0.17 versus 0.24 (statistisch signifikant). Eine plausible Erklärung für diesen Unterschied ist nicht einfach. Bei den anderen sekundären Outcomes konnte ebenfalls kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Auch in einer Analyse der Daten von jenen Patienten, die Theophyllin regelmässig einnahmen war kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtbar. Auch in Subgruppenanalysen, zum Beispiel unterschiedliche GOLD-Stadien, konnten keine relevanten Unterschiede beobachtet werden.

Die Rate unerwünschter Effekte war in beiden Gruppen etwa gleich hoch.

Kommentar:

Theophyllin in niedriger Dosis – zusätzlich zu inhalativen Steroiden – reduziert die Wahrscheinlichkeit einer akuten Exazerbation der COPD nicht.

Fazit:

Wenn andere Mittel ausgeschöpft sind, kann Theophyllin kurz niedrig dosiert eingesetzt werden unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen. Eine Dauergabe sollte nur unter strengsten Kautelen erfolgen.

Fazit Regen:

Theophyllin sollte wegen der schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht mehr genommen werden.

Wenn, dann nur sehr gut überlegt - in Ausnahmefällen.

Tipp: bei alten Menschen auch mal Salubronch-Elixir als einzelne Tropfen versuchen, wenn sie nicht mehr aktiv inhalieren können.

Patienten mit Meniskusriss: Physiotherapie ist arthroskopischen Menishektomie nicht unterlegen

Frage: Ist eine Physiotherapie einer arthroskopischen Menishektomie bei Patienten mit nicht-obstruktivem Meniskusriss bezüglich Besserung der Symptome und der Funktion unterlegen?

Hintergrund:

Die partielle arthroskopische Menishektomie bei Patienten mit einem Meniskusriss ist eine sehr häufig durchgeführte Operation. Mehr als die Hälfte aller Personen, älter als 50 Jahre, haben degenerative Meniskusveränderungen mit einem Riss. Ein grosser Teil dieser Menschen hat aber keine Symptome.

Bei Patienten mit Symptomen können diese mit einer Physiotherapie verbessert werden, einige (viele) Patienten werden aber operiert. Der Nutzen dieser Operation wird allerdings sehr kontrovers diskutiert.

Bis anhin wurden sechs randomisierte Studien, in denen untersucht wurde, ob die Operation besser als die Physiotherapie ist, publiziert. Eine Metaanalyse der Ergebnisse von fünf dieser Studien ergab **einen Vorteil der Operation** gegenüber der Physiotherapie **nach einem halben Jahr. Ein und zwei Jahre nach der Operation war aber kein Unterschied** zwischen der Operation und einer Physiotherapie mehr nachweisbar.

In dieser Studie wird untersucht ob die Physiotherapie schlechter ist als die arthroskopische Menishektomie, gemessen an der Funktion des Knies nach zwei Jahren.

Einschlusskriterien:

- 45 bis 70 jährige Patienten mit einem im MRI nachgewiesenen Meniskusriss (degenerativ oder traumatisch)
- Keine Streckhemmung im Kniegelenk

Ausschlusskriterien:

- Frühere Operation am Knie
- Instabilität des Kniegelenks wegen Ruptur eines Kreuzbandes
- Schwere Form der Arthrose (Kellgren-Lawrence Score von 4)
- BMI > 35

Studiendesign und Methode:

Multizentrisch, randomisierte Studie, non-inferiority Studie (mit diesem Design wird die Frage untersucht ob die Physiotherapie «schlechter» ist als die arthroskopische, partielle Menishektomie)

Studienort:

9 Zentren in den Niederlanden

Interventionen:

- Gruppe 1: arthroskopische partielle Menishektomie; eine postoperative Physiotherapie erhielten die Patienten nur, wenn die Erholungsphase nicht erwartungsgemäss (verzögert) verlief
- Gruppe 2: Physiotherapie nach einem bestimmten Protokoll (16 Sitzungen a 30 Minuten über 8 Wochen)

Outcome:

Primärer Outcome

Patienten mit Meniskusriss: Physiotherapie ist arthroskopischen Menishektomie nicht unterlegen www.evimed.ch

- Knie-Funktion-Fragebogen (IKDC) (ein validierter Fragebogen mit dem die Kniefunktion, Symptome und die Möglichkeit Sport zu betreiben erfasst werden; auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten). Der minimal relevante Unterschied im Score, damit die Patienten eine Verbesserung spüren, beträgt acht Punkte.

Sekundäre Outcomes

- Knieschmerzen beim Heben von Gewichten
- Progression der Arthrose (Kellgren-Lawrence Klassifikation)
- Genereller Gesundheitszustand

Resultat:

- 321 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, von 289 (90%) konnten die Outcome-Daten nach 24 Monaten erhoben werden.
- Das mittlere Alter lag bei 58 Jahren, die Hälfte der Teilnehmer waren Frauen. Etwas mehr als 80% der Patienten hatten eine Kellgren-Lawrence Score von 1 oder 2.
- Der Knie-Funktion-Symptom-Score (IKDC) stieg in beiden Gruppen an und der Unterschied im Score zwischen den beiden Gruppen betrug nach 24 Monaten 3.6 Punkte (nach 12 Monaten 5.3 Punkte). Diese Ergebnisse liefern keine Hinweise darauf, dass die Physiotherapie weniger wirksam ist die Operation. Drei und 6 Monate nach der Randomisierung ist die Physiotherapie, nach den Ergebnissen dieser Studie, der Operation in der Wirksamkeit unterlegen.
- Schmerzen im Knie beim Heben eines Gewichts waren nach 24 Monaten in der operierten Gruppe geringer als in der mit Physiotherapie behandelten Gruppe, bei den anderen sekundären Outcomes - Progression der Arthrose und genereller Gesundheitszustand – war kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorhanden.
- Gravierende Nebenwirkungen (kardiovaskulär, neurologisch, venöse Thromboembolien, Reoperationen) waren bei 9 Patienten in der chirurgisch behandelten Gruppe und bei 8 in der Physio-Gruppe zu verzeichnen.

Kommentar:

- Diese Studie liefert einen weiteren Hinweis, dass bei Patienten mit einem nicht-obstruktiven Meniskusriss (im Wesentlichen heisst das ohne Streckhemmung) die Physiotherapie einer chirurgischen Therapie nicht unterlegen ist, und die Physiotherapie eine gute Alternative zur chirurgischen Therapie darstellt.

Literatur: Van de Graaf VA et al. Effect of Early Surgery vs Physical Therapy on Knee

Fazit:

Nicht akute Meniskusbeschwerden ohne Streckhemmung: bei Vorliegen von Meniskusrissen ist die alleinige Physiotherapie der Operation nicht unterlegen. Wir können Patienten zum konservativen Vorgehen ermutigen.

Fazit Regen:

Wir machen die Erfahrung, dass trotzdem in der Chirurgie doch eher operiert wird. Patienten sind oft sehr ungeduldig und neigen zur OP. Wir brauchen sehr viel Zeit, um unsere Patienten aufzuklären. Und Patienten brauchen dann ebenfalls viel Geduld.

Die Qualität der Physiotherapie ist leider auch inhomogen. Und es braucht auch die Adhärenz der Patienten. Also sehr wichtige Variablen im konservativen Vorgehen.

Das Protokoll der Physiotherapie in der Studie wäre auch für unsere Physiotherapeuten in der Behandlung dieser Patienten interessant.