

# 26. Journal Club Regen

## Thiazid-Diuretika bei arterieller Hypertonie niedrig dosieren

AMB, 2020, 54, 19

Thiazid-Diuretika und ihre Analoga sind nach den Hypertonie-Leitlinien Erstlinien-Therapeutika bei arterieller Hypertonie (IA-Empfehlung; 1). Sie gehören als Einzelwirkstoffe und als Kombinationspartner zu den am häufigsten verordneten Wirkstoffen überhaupt (2). Leitsubstanz ist Hydrochlorothiazid (HCT), das bereits 1958 zugelassen wurde (3). Auf HCT entfallen etwa 75% aller Thiazid-Verordnungen als Einzelwirkstoff und > 95% als Kombinationspartner (Präparate mit Co-, -Plus oder -HCT im Namen; 2).

Die wichtigsten HCT-Analoga bzw. Thiazid-ähnlichen Diuretika sind das lang wirkende Chlortalidon (CT), sowie Indapamid und Xipamid. Während HCT und CT bei einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min als diuretisch fast wirkungslos anzusehen sind, **wirkt Xipamid auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz noch diuretisch** (4). Die pharmakokinetischen Kenndaten dieser vier Diuretika sind in Tab. 1 aufgeführt. Wichtig ist, dass **CT mit ca. 50 Stunden die längste Halbwertszeit hat und daher bei arterieller Hypertonie nur alle zwei Tage eingenommen werden soll** (5). Seit eine Assoziation von HCT im Langzeitgebrauch mit weißem Hautkrebs bekannt geworden ist (vgl. 6), nahmen die Verordnungen für HCT ab und die von CT und Indapamid zu (2).

Thiazid-Diuretika hemmen die Natriumrückresorption in den distalen Tubuli. Dies führt zu einer vermehrten Natriurese mit initialem Volumenverlust. Da der diuretische Effekt nicht sehr ausgeprägt ist, werden **Thiazide und ihre Analoga zu den „low-ceiling“-Diuretika** gezählt. Neben der diuretischen Wirkung haben sie auch einen peripher vasodilatierenden Effekt. Dieser tritt schon in geringen Dosen auf und ist für die langfristige Blutdrucksenkung verantwortlich. In der ALLHAT-Studie bewirkte CT (mittlere Tagesdosis 18,8 mg) eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 10 mm Hg (7, 8).

Nach einem Cochrane Review aus dem Jahre 2014 existiert **bei CT hinsichtlich der Blutdrucksenkung keine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung**, d.h. ausreichend zur Behandlung der arteriellen Hypertonie sind 12,5 mg/d (bzw. 25 mg alle zwei Tage). Dagegen führen steigende HCT-Dosen zu einer zunehmenden Blutdrucksenkung: mit 12,5 mg/d um 6 mm Hg, mit 25 mg/d um 8 mm Hg und mit 50 mg/d um 11 mm Hg (9). Indirekt ist hieraus abzuleiten, dass 12,5 mg/d CT und 37,5 mg/d HCT äquipotent hinsichtlich der Blutdrucksenkung sind (3). Höhere Dosen als die genannten nützen nicht mehr, begünstigen aber Nebenwirkungen (NW) wie Hypovolämie, Elektrolytstörungen (Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, selten Hyperkalziämie) sowie metabolische Komplikationen (Hyperurikämie, Hyperlipidämie). Das gilt insbesondere für das lang wirkende CT (10).

Obwohl HCT und CT schon über 60 Jahre zur Behandlung der arteriellen Hypertonie angewendet werden, ist nicht bekannt, ob sie hinsichtlich der Beeinflussung klinischer Endpunkte gleich sind. Es **gibt bis heute keine randomisierten kontrollierten Studien, die diese beiden Wirkstoffe miteinander verglichen haben**. Diese Wissenslücke sollte das **Diuretic Comparisons Project der Veterans Affairs Trial Initiative** füllen (11). Nun ist eine **retrospektive Kohortenstudie** erschienen, die CT und HCT hinsichtlich klinischem Nutzen und NW verglichen hat (12). Hierzu wurden die anonymisierten Versicherungsdaten aus Datenbanken von drei Krankenversicherungsunternehmen von über 730.000 US-Amerikanern ausgewertet, bei denen zwischen 2001-2018 die Diagnose einer arteriellen Hypertonie gestellt und eine antihypertensive Behandlung mit CT oder HCT als Monotherapie begonnen wurde. Zum Ausgleich der Grundrisiken erfolgte eine sog. „large scale propensity score

stratification“, in der Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und Komedikation berücksichtigt wurden. Primäre Analyse-Endpunkte waren Krankenhausaufnahmen wegen Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall und eine Kombination dieser drei Ereignisse plus plötzlichem Herztod. Zudem gab es 51 vordefinierte Sicherheitsendpunkte, darunter Elektrolytentgleisungen, Diabetes mellitus, Gicht und Nierenerkrankungen.

Insgesamt erhielten als antihypertensive Erstlinien-Monotherapie 36.918 Personen CT (5%) und 693.337 HCT (95%). Das mittlere Alter betrug 51,5 Jahre, und 61,6% waren Frauen. Die durchschnittlich verwendete Dosis ist nicht bekannt, da die Versicherungsdaten hierzu keine detaillierten Informationen enthielten. Beim HCT erhielten 55,7% eine Tagesdosis von 25 mg, die übrigen eine geringere oder höhere Dosis. Es ist also unklar, ob die Dosierungen von CT und HCT äquipotent und somit vergleichbar waren.

Hinsichtlich der Wirksamkeit fanden sich nach rechnerischem Risikoausgleich keine Unterschiede zwischen HCT und CT: kombinierter Endpunkt: 0,40% vs. 0,44%; kalibrierte Hazard Ratio (kal. HR): 1,00 (95%-Konfidenzintervall: 0,85-1,17); Myokardinfarkt: kal. HR: 0,92; Herzinsuffizienz: kal. HR: 1,05; Schlaganfall: kal. HR: 1,10. Bei den Sicherheitsendpunkten schnitt CT schlechter ab als HCT. Es fand sich ein höheres Risiko für Hypokaliämie (kal. HR: 2,72), Hypomagnesiämie (kal. HR: 1,57), akute Niereninsuffizienz (kal. HR: 1,37), Hyponatriämie (kal. HR: 1,31), Gicht (kal. HR: 1,27), chronische Niereninsuffizienz (kal. HR: 1,24), Diabetes mellitus (kal. HR: 1,21), Synkopen (kal. HR: 1,19) und Impotenz (kal. HR: 1,18).

Diese scheinbar höhere Toxizität von CT könnte überwiegend aus einer zu hohen Dosierung resultieren. Dafür spricht auch eine Sensitivitätsanalyse mit den Daten aus der Subkohorte, in der nur Patienten mit 12,5 mg/d CT und 25 mg/d HCT verglichen wurden. Hierbei war bei Einnahme von CT nur noch ein erhöhtes Risiko für Hypokaliämien erkennbar (kal. HR: 1,57).

**Fazit:** Registerdaten weisen darauf hin, dass die beiden Thiaziddiuretika Hydrochlorothiazid oder Chlortalidon in den Dosierungen 25 mg bzw. 12,5 mg täglich bei Patienten mit arterieller Hypertonie hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte gleich effektiv sind. Höhere Dosen führen zu keiner weiteren Blutdrucksenkung, aber vermehrt zu Nebenwirkungen, und sollten daher vermieden werden, insbesondere bei dem lang wirkenden Chlortalidon.

**Tabelle 1**  
**Pharmakologische Kenndaten der wichtigsten Thiazid-Diuretika bzw. Analoga**  
 (mod. nach 9, 13-16)

Parameter	Hydrochlorothiazid	Chlortalidon	Indapamid	Xipamid
Empfohlene Dosis bei arterieller Hypertonie	12,5-25 mg/d	25-50 mg alle 2 Tage	2,5 mg/d; 1,5 mg/d (retardiert)	10-20 mg/d
Proteinbindung	40-60%	75%	76-79%	99%
Maximale Plasmaspiegel	2-5 h	8-12 h	1-2 h	1 h
Ausscheidung	95% renal	70% renal	60-70% renal	30-40% renal
Halbwertszeit	6-8 h	50 h	15-18 h	7 h

## Fazit:

Xipamid nur kurzfristig im Rahmen einer sequentiellen Nephronblockade, nicht langfristig. Höchstens zusätzliches Diuretikum, kein Antihypertensivum. Maximal 10mg.

HCT hat ein erhöhtes Hautkrebsrisiko. Das Umstellen ist schwierig, gerade wenn Patienten gut eingestellt sind. Man kann die Patienten auf das geringe Risiko hinweisen und das HCT weiter geben.

Wenn man umsetzt, sind HCT 25 und Chlortalidon 12,5 gleichwertig.

## ***Fazit Regen:***

*Die Einnahme jeden zweiten Tag ist sehr schwierig und erfordert eine hohe Adhärenz. CT ist sehr bewusst einzusetzen und zu monitoren. 12,5 mg sollte die Maximaldosis täglich sein.*

*Xipamid als Diuretikum wirksam, als Antihypertensivum eher nicht.*

# Antiinflammatory effects of colchicine reduce the risk of cardiovascular events in patients with recent myocardial infarction

## Evidence Alerts

**BACKGROUND:** Evidence from a recent trial has shown that the antiinflammatory effects of colchicine reduce the risk of cardiovascular events in patients with recent myocardial infarction, but evidence of such a risk reduction in patients with chronic coronary disease is limited.

**METHODS:** In a randomized, controlled, double-blind trial, we assigned patients with chronic coronary disease to receive 0.5 mg of colchicine once daily or matching placebo. The primary endpoint was a composite of cardiovascular death, spontaneous (nonprocedural) myocardial infarction, ischemic stroke, or ischemia-driven coronary revascularization. The key secondary end point was a composite of cardiovascular death, spontaneous myocardial infarction, or ischemic stroke.

**RESULTS:** A total of 5522 patients underwent randomization; 2762 were assigned to the colchicine group and 2760 to the placebo group. The median duration of follow-up was 28.6 months. A primary end-point event occurred in 187 patients (6.8%) in the colchicine group and in 264 patients (9.6%) in the placebo group (incidence, 2.5 vs. 3.6 events per 100 person-years; hazard ratio, 0.69; 95% confidence interval [CI], 0.57 to 0.83;  $P < 0.001$ ). A key secondary end-point event occurred in 115 patients (4.2%) in the colchicine group and in 157 patients (5.7%) in the placebo group (incidence, 1.5 vs. 2.1 events per 100 person-years; hazard ratio, 0.72; 95% CI, 0.57 to 0.92;  $P = 0.007$ ). The incidence rates of spontaneous myocardial infarction or ischemia-driven coronary revascularization (composite end point), cardiovascular death or spontaneous myocardial infarction (composite end point), ischemia-driven coronary revascularization, and spontaneous myocardial infarction were also significantly lower with colchicine than with placebo. The incidence of death from noncardiovascular causes was higher in the colchicine group than in the placebo group (incidence, 0.7 vs. 0.5 events per 100 person-years; hazard ratio, 1.51; 95% CI, 0.99 to 2.31).

**CONCLUSIONS:** In a randomized trial involving patients with chronic coronary disease, the risk of cardiovascular events was significantly lower among those who received 0.5 mg of colchicine once daily than among those who received placebo. (Funded by the National Health Medical Research Council of Australia and others; LoDoCo2 Australian New Zealand Clinical Trials Registry number, ACTRN12614000093684.)

## Fazit:

Grundsätzlich scheint Colchicin einen entzündungshemmenden Effekt zu haben. Die Hinweise reichen aber nicht, dieses Medikament schon einzusetzen. Es ist aber ein spannendes Medikament mit wohl positiven wie negativen Aspekten, die beachtet werden müssen.

## Fazit Regen:

*Uns irritiert das Mitoserisiko unter Colchizin. Auch die vermehrte Gesamttodesrate ist beunruhigend. Hier sollten wir weitere Informationen einholen.*

## **Grippeimpfungen in Australien: simultane Mehrfachimpfungen haben mehr Nebenwirkungen**

**AMB 2020, 54, 67**

Im Zusammenhang mit einer Erkrankung an der saisonalen Grippe durch Influenzaviren sterben jedes Jahr vor allem ältere Menschen. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts schwankt die Zahl der Todesfälle bei den jährlichen Grippewellen stark, von mehreren hundert bis über 20.000. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt deshalb für alle Personen ab 60 Jahre sowie für Risikopatienten die jährliche Impfung. In der Bevölkerung und selbst bei exponiertem Klinikpersonal wurde die Impfung bisher noch wenig angenommen, wie eine Befragung des Robert Koch-Instituts 2018 zeigt. Wenig überzeugende Daten zur Wirksamkeit, über die wir mehrfach berichtet haben, sowie Zweifel an der Unbedenklichkeit und Sicherheit haben bisher zu Impfscheu und -zurückhaltung beigetragen. Das könnte sich nach den Erfahrungen mit der SARS-CoV-2-Pandemie, gegen die bisher kein Impfstoff existiert, möglicherweise ändern.

In Australien wurde nach einer Grippe-Epidemie 2017 mit > 1.200 Toten – die meisten davon waren > 65 Jahre – und einem Anstieg von knapp 300% im Vergleich zum Vorjahr, eine Untersuchung durch das Australian National Immunisation Program (NIP) veranlasst, um die Sicherheit von zwei neuen Impfstoffen gegen den Influenzastamm 2018 auf der Südhalbkugel zu evaluieren.

**Ergebnisse:** In dem Beobachtungszeitraum wurden 72.013 dieser Impfungen bei > 65 Jährigen registriert. Insgesamt 50.134 Geimpfte (69,6%, medianes Alter 71 Jahre, 54% Frauen) antworteten auf die initiale SMS innerhalb von 7 Tagen. Von diesen hatten 28.003 Personen (55,9%) den trivalenten Impfstoff aIIV3 erhalten und 19.306 (38,5%) HD-IIV3; 4,4% erhielten eine quadrivalente inaktivierte Influenza-Vakzine (QIIVs). Von den Teilnehmern hatten 12,3% neben der Grippeimpfung mindestens eine weitere Impfung erhalten, wobei HD-IIV3-Geimpfte etwas häufiger mit mindestens einer weiteren Vakzine simultan geimpft worden waren als aIIV3-Geimpfte (13,2% vs. 11,6%), am häufigsten mit einer 23-valenten Pneumokokkenimpfung (70,5% vs. 67,2%). Etwa 22% in beiden Kollektiven hatten simultan eine Impfung gegen Herpes Zoster erhalten.

Insgesamt 3.684 aller Geimpften (7,4%) berichteten über NW, **aber nur 0,3% suchten deshalb einen Arzt auf**, unabhängig ob mit aIIV3 oder mit HD-IIV3 geimpft. Frauen waren häufiger betroffen als Männer (8,7% vs. 5,8%). Die hochdosierte Vakzine HD-IIV3 war im Vergleich zu adjuvanten aIIV3 und quadrivalenten QIIVs Impfstoffen häufiger mit NW verbunden (8,9% vs. 6,4% vs. 6,3%); Risk Ratio (RR) im Vergleich zu aIIV3: 1,1; 95%-Konfidenzintervall = CI: 1,05-1,08;  $p < 0,001$ . Die Inzidenz von NW nahm mit zunehmendem Alter der Patienten ab und mit fortschreitender Grippesaison zu.

**Die häufigsten NW** waren: Schmerzen an der Einstichstelle (aIIV3: 1,3%; HD-IIV3: 2,1%, alle anderen 1,1%), Schwellung oder Rötung um die Punktionsstelle (0,9% vs. 1,4% vs. 0,7%), Müdigkeit (1,2% vs. 1,9% vs. 1,0%), Kopfschmerz (0,9% vs. 1,4% vs. 1,1%), Fieber (0,6% vs. 1,1% vs. 0,7%;  $p < 0,001$  für alle); NW waren also insgesamt selten, unter HD-IIV3 aber häufiger. Kein signifikanter

Unterschied zeigte sich in der Inzidenz von Übelkeit, Diarrhö, zerebralen Symptomen sowie der Zahl von Arztbesuchen im Vergleich der 3 Impfstoffe untereinander.

**Nach zeitgleicher Injektion von zwei oder mehr Impfstoffen** – unabhängig von der Impfstoffspezies – traten wesentlich häufiger NW auf, die mit einem Arztbesuch verbunden waren, als nach alleiniger Grippeimpfung (14,7% vs. 6,3%;  $p < 0,001$ ). In Kombination mit der 23-valenten Pneumokokkenvakzine PPSV23 war die Rate für NW mit 18,0% besonders hoch (adjustierte RR: 2,8; CI: 2,58-3,00;  $p < 0,001$ ). Die Zahl von Arztbesuchen im Gesamtkollektiv war nach einer Mehrfachimpfung viermal höher (0,8% vs. 0,2%), in der Kombination mit PPSV23 im Vergleich zur alleinigen Grippeimpfung verfünffacht. Eine simultan gegebene Zoster-Vakzine zeigte in dieser Hinsicht eine relativ bessere Verträglichkeit.

**Fazit:** Der hochdosierte trivalente Impfstoff HD-IIV3 gegen die saisonale Grippe 2018 zeigte in einer Nachbeobachtungsstudie aus Australien eine höhere Nebenwirkungsrate in der älteren Bevölkerung (> 65 Jahre) als ein adjuvant verstärkter trivalenter Grippeimpfstoff aIIV3 oder eine quadrivalente Vakzine. Insgesamt hatten aber nur 0,3% der Betroffenen deshalb einen Arzt aufgesucht. Am häufigsten waren lokale Impfreaktionen. Für simultane Impfungen gegen Pneumokokken oder Zoster zeigten sich viel häufiger Nebenwirkungen, wobei hier die Zosterimpfung in der Kombination vergleichsweise besser vertragen wurde. Allerdings wird in Deutschland für den neuen Zosterimpfstoff Shingrix seit dem 15. April 2020 wegen starker lokaler Impfreaktionen mit Bläschenbildung vom Paul-Ehrlich-Institut zur Teilnahme an einer Nachbeobachtungsstudie aufgerufen.

## **Fazit:**

Wir sollten den Patienten informieren, dass es zu diesen Nebenwirkungen kommen kann. Insgesamt sind die Nebenwirkungen sehr gering. Nur wenn es zwei gleichzeitig sind, kann es zu leicht vermehrten Nebenwirkungen kommen. Eigentlich kein Grund, nicht mehr mehrere Impfungen in einem Arm oder beide Arme zu geben.

Vielleicht sollte man schlecht verträgliche Impfungen wie die Pneumokokkenimpfung einzeln impfen.

## **Fazit:**

*Grippe alleine scheint gut verträglich zu sein. Auch wenn die Immunität steigt, wenn man mehrere Impfungen zusammen gibt, steigt doch offensichtlich die Nebenwirkungsrate.*

# HCT-Affäre

(review)

## ■ Beobachtungsstudien:

- **Jensen et al. 2008** (DK, case-control, 1989-2003)  
<https://www.nature.com/articles/6604686.pdf>
  - Erhöhtes SCC-Risiko bei HCT+Amilorid und MM-Risiko bei Indapamid
- **Ruiter et al. 2010** (NL, cohort)  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804910003655>
  - Assoziation zwischen Schleifendiuretika und BCC
  - HCT ohne signifikantes NMSC-Risiko
- **Kaae et al. 2010** (DK, cohort, 1995-2006)  
<https://cebp.aacrjournals.org/content/19/11/2942>
  - Bei HCT kein signifikantes NMSC-Risiko
  - Assoziation zwischen Furosemid und SCC
- **Friedman et al. 2012** (US, cohort, 1994-2008)  
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1307567>
  - Nach 5-jähriger Einnahme erhöhtes SCC-Risiko der Lippe bei HCC > HCC+Triamteren > Lisinopril > Nifedipin > Atenolol
- **De Vries et al. 2012** (EU, multicentre-case-control)  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2133.2012.11081.x>
  - Assoziation zwischen HCT und SCC
- **Robinson et al. 2013** (US, case-control)  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X1536351X>
  - Assoziation zwischen HCT und SCC
- **McDonald et al. 2014** (US, cohort)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4119543/>
  - Assoziation zwischen HCT und BCC nur bei Adipösen
- **Schmidt et al. 2015** (DK, case-control)  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.12921>
  - Assoziation zwischen MRA und SCC
  - HCT ohne signifikantes NMSC-Risiko
- **Nardone et al. 2017** (US, cohort)  
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40264-016-0487-9>
  - Assoziation zwischen HCT und BCC+SCC, sowie bei ACEI+ARB
- **Pottegård et al. 2017** (DK, case-control, 1995-2012)  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/joim.12629>
  - Starke Dose-response-Assoziation zwischen HCT und Lippen-SCC
- **Pedersen et al. 2018** (DK, case-control, 2004-2012)  
[https://reader.elsevier.com/Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer](https://reader.elsevier.com/Hydrochlorothiazide%20use%20and%20risk%20of%20nonmelanoma%20skin%20cancer)
  - Signifikanter dosisabhängiger kumulativer Zusammenhang zwischen HCT und SCC (4-7x ↑) und BCC (1,3x ↑), andere Diuretika oder Antihypertensiva ohne erhöhtes Risiko
- **Gandini et al. 2018** (Metanalyse)  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842817303165?via%3Dihub>
  - Signifikante Beziehung zwischen CCB und NMSC und BB und MM
  - Thiazide (HCT) ohne signifikante Assoziation
- **Su et al. 2018** (UK, cohort)  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.16713>
  - Assoziation zwischen Schleifendiuretika und SCC
  - HCT ohne signifikantes NMSC-Risiko
- **Morales et al. 2020** (UK, 1999-2016)  
<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcp.14245>
  - BCC 1,3x ↑, SCC 4x ↑ bei HCT, keine signifikante Assoziation mit MM

## ● Empfehlungen in DE:

- **Rotes-Hand-Brief** (17.10.18)
  - <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-hydrochlorothiazid.html>
    - Kumulatives dosisabhängiges NMSC-Risiko bei HCT, Patienten über das Risiko und Schutzmaßnahmen informieren, bei Risikopersonen Einsatz von HCT sorgfältig abwägen
  
- **AT** (19.10.18)
  - [https://www.arznei-telegramm.de/html/2018\\_10/1810085\\_02.html](https://www.arznei-telegramm.de/html/2018_10/1810085_02.html)
    - Umstellung ALLE HCT-Anwender auf CTLD (oder Indapamid) trotz fehlender Datenlage (!)
  
- **AMB** (10/2018)
  - <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2018&S=84>
    - Bei LZ-Anwendung von HCT signifikant erhöhtes NMSC-Risiko
    - Bei jüngeren oder Risikopatienten HCT nicht mehr als first-line
  
- **DGK** (31.10.18)
  - [https://dgk.org/daten/PM\\_HCT\\_Hautkrebsrisiko\\_Fachkreise-1.pdf](https://dgk.org/daten/PM_HCT_Hautkrebsrisiko_Fachkreise-1.pdf)
    - Warnt eindringlich davor, Medikamente aufgrund der dänischen Studienergebnisse (Pedersen et al. 2018) abzusetzen (!)
    - Ca. 45% (10-20 Mio) aller RR-Patienten in DE erhalten HCT oder HCT enthaltende Kombi-Präparate (fast keine Kombipräparate mit CTLD oder Indapamid verfügbar)
    - Kombipräparate erhöhen die Adhärenz und ermöglichen synergetische Effekte
    - HCT senkt signifikant KV- (relativ ↓ 10%) und Gesamtmortalität (relativ ↓ 30%)
    - Deutliche Studienlimitationen (fehlende Daten über Haut-Phänotyp oder UV-Exposition)
    - „Eine Verunsicherung der Patienten ist nachvollziehbar. Dabei darf aber nicht vergessen werden, dass ein unbehandelter und unkontrollierter Bluthochdruck lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann.“
  
- **AkdÄ** (20.12.18)
  - <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20181220.pdf>
    - Keine generelle Umstellung von HCT,
    - Erwägung des individuellen Risikos
    - CTLD als mögliche Alternative (liegen aber keine Daten vor!)
    - Bei HCT immer HKS und UV-Schutz
    - Weitere Studien dringend erforderlich
  
- **Ärzteblatt** (22.02.19)
  - <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=16&aid=205724&s=hautkrebs&s=hct>
    - Nur Assoziation möglich, keine Kausalität! (Beobachtungsstudien vs. RCT)
    - In DK HCT praktisch nie als Monopräparat eingenommen
    - Wenn die Photosensibilisierung onkogene Effekte hat, müssten praktisch alle Diuretika und weitere Antihypertensiva betroffen sein
    - Signifikanter Zusammenhang hat sich nur bei HCT gezeigt, wohl weil häufigst eingesetztes Diuretikum ist
    - Absoluter onkogener Effekt wohl so gering, dass sich nur in sehr großer Fallzahl darstellt
    - Fehlende Reproduzierbarkeit in anderen Ländern
    - Fehlende Daten über familiärer Prädisposition und Sonnenexposition
    - Zusammenfassend keine klare Assoziation zwischen HCT und NMSC, wenn ein kausaler Effekt besteht, wäre dieser jedoch nur gering

## Fazit:

- Letzte Dekade intensiv eine Rolle der Antihypertensiva (v.a. Thiazide) in Entstehung von NMSC diskutiert
- Zahlreiche Beobachtungsstudien (v.a. aus Dänemark) zeigten eine signifikante Assoziation zwischen HCT und NMSC (v.a. SCC)
- Die Assoziation scheint kumulativ und dosis-abhängig zu sein
- Bisherige Ergebnisse haben aber ein paar Schwächen
- Die Beobachtungsstudien zeigen nur eine mögliche Assoziation und nicht die Kausalität! (vs. RCT)
- Die Beobachtungsstudien können von zahlreichen Zerrungen verfälscht sein (confounding-factors)
  - Praktisch keine Daten über den Haut-Phototyp, familiäre Prädisposition, Sonnenexposition etc.



- Die Beobachtungsstudien sind ziemlich heterogen (Unterschiede in der Methodologie, Studien-Populationen etc.)
- Ein signifikantes relatives Risiko zeigt sich in absoluten Zahlen relativ gering
- Onkogener Effekt von HCT letztendlich unklar, weil auch andere Diuretika (und ACEI) photosensitiv sind
- HCT fast ausschließlich in Kombipräparaten eingesetzt, die individuelle Rolle von HCT schwierig auszufiltern
- Nach aktuellen Empfehlungen (DGK, AkdÄ, ÄB) keine generelle Umsetzung von HCT (v.a. nicht bei gut eingestellten HCT-Patienten)!!!
- Immer individuell das NMSC-Risiko erwägen
- Bei HCT-Einnahme immer über das NMSC-Risiko informieren, Sonnenschutz und regelmäßiges HKS erforderlich
- Mögliche Alternative: CTDN, Indapamid oder Xipamid (thiazid-ähnliche Diuretika)
  - 1. Problem: Logistik!, knapp 45% aller Hypertoniker mit HCT behandelt (10-20 Mio!), CTDN war lange nicht lieferbar
  - 2. Problem: fast immer Monopräparate, nicht in sinnvoller Kombination (nur mit Atenolol, Metoprolol Tartrat, Perindopril oder Triamteren)
  - 3. Problem: stärker und langwirkender als HCT, hohes NW-Potenzial!!!

#### Abkürzungen ;-)

(SCC=Spinaliom, BCC=Basaliom, MM=Melanom, NMSC=nicht-melanozytärer Hautkrebs, ACEI=ACE-Hemmer, CCB=Kalziumblockerantagonist, MRA= Mineralrezeptorantagonist, CTDN=Chlortalidon)

## Fazit:

Die Studienlage ist nicht vollkommen wissenschaftlich gesichert. Zur Zeit muss HCT nicht unbedingt umgesetzt werden. Man muss es mit den Patienten ausführlich besprechen.

Gerade bei Frauen scheint die Halbwertszeit länger zu sein und muss beobachtet werden.

Bei Therapieresistenter Hypertonie kann Chlortalidon eine Alternative sein, wenn Spironolacton nicht in Frage kommt.

## ***Fazit Regen:***

*Wir überlegen länger, ob jemand umgestellt werden muss. Risikofaktoren (Haut) spielen für uns eine Rolle. Beim Neueinstellen ist Chlortalidon eine Option.*

# Effect of Long-term Vitamin D<sub>3</sub> Supplementation vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores

A Randomized Clinical Trial

[Olivia I. Okereke, MD, SM<sup>1,2,3</sup>](#); [Charles F. Reynolds III, MD<sup>4</sup>](#); [David Mischoulon, MD, PhD<sup>1</sup>](#); et al  
[Grace Chang, MD, MPH<sup>5</sup>](#); [Chirag M. Vyas, MBBS, MPH<sup>1</sup>](#); [Nancy R. Cook, ScD<sup>3,6</sup>](#); [Alison Weinberg, MA<sup>6</sup>](#); [Vadim Bubes, PhD<sup>6</sup>](#);  
[Trisha Copeland, MS, RD<sup>6</sup>](#); [Georgina Friedenberg, MPH<sup>6</sup>](#); [I-Min Lee, MBBS, ScD<sup>3,6</sup>](#); [Julie E. Buring, ScD<sup>3,6</sup>](#); [JoAnn E. Manson, MD, DrPH<sup>2,3,6</sup>](#)

Author Affiliations

JAMA. 2020;324(5):471-480. doi:10.1001/jama.2020.10224

## **Key Points**

**Question** Can long-term supplementation with vitamin D<sub>3</sub> prevent depression in the general adult population?

**Findings** In this randomized clinical trial that included 18 353 adults aged 50 years or older without depression or clinically relevant depressive symptoms at baseline, vitamin D<sub>3</sub> supplementation compared with placebo did not result in statistically significant differences in the incidence and recurrence of depression or clinically relevant depressive symptoms (hazard ratio, 0.97) or for change in mood scores over a 5-year treatment period.

**Meaning** These findings do not support the use of vitamin D<sub>3</sub> in adults to prevent depression.

## **Abstract**

**Importance** Low levels of 25-hydroxyvitamin D have been associated with higher risk for depression later in life, but there have been few long-term, high-dose large-scale trials.

**Objective** To test the effects of vitamin D<sub>3</sub> supplementation on late-life depression risk and mood scores.

**Design, Setting, and Participants** There were 18 353 men and women aged 50 years or older in the VITAL-DEP (Vitamin D and Omega-3 Trial-Depression Endpoint Prevention) ancillary study to VITAL, a randomized clinical trial of cardiovascular disease and cancer prevention among 25 871 adults in the US. There were 16 657 at risk for incident depression (ie, no depression history) and 1696 at risk for recurrent depression (ie, depression history but no treatment for depression within the past 2 years). Randomization occurred from November 2011 through March 2014; randomized treatment ended on December 31, 2017, and this was the final date of follow-up.

**Intervention** Randomized assignment in a 2 × 2 factorial design to vitamin D<sub>3</sub> (2000 IU/d of cholecalciferol) and fish oil or placebo; 9181 were randomized to vitamin D<sub>3</sub> and 9172 were randomized to matching placebo.

**Main Outcomes and Measures** The primary outcomes were the risk of depression or clinically relevant depressive symptoms (total of incident and recurrent cases) and the mean difference in mood scores (8-item Patient Health Questionnaire depression scale [PHQ-8]; score range, 0 points [least symptoms] to 24 points [most symptoms]; the minimal clinically important difference for change in scores was 0.5 points).

Results Among the 18 353 randomized participants (mean age, 67.5 [SD, 7.1] years; 49.2% women), the median treatment duration was 5.3 years and 90.5% completed the trial (93.5% among those alive at the end of the trial). Risk of depression or clinically relevant depressive symptoms was not significantly different between the vitamin D<sub>3</sub> group (609 depression or clinically relevant depressive symptom events; 12.9/1000 person-years) and the placebo group (625 depression or clinically relevant depressive symptom events; 13.3/1000 person-years) (hazard ratio, 0.97 [95% CI, 0.87 to 1.09]; P = .62); there were no significant differences between groups in depression incidence or recurrence. No significant differences were observed between treatment groups for change in mood scores over time; mean change in PHQ-8 score was not significantly different from zero (mean difference for change in mood scores, 0.01 points [95% CI, -0.04 to 0.05 points]).

Conclusions and Relevance Among adults aged 50 years or older without clinically relevant depressive symptoms at baseline, treatment with vitamin D<sub>3</sub> compared with placebo did not result in a statistically significant difference in the incidence and recurrence of depression or clinically relevant depressive symptoms or for change in mood scores over a median follow-up of 5.3 years. These findings do not support the use of vitamin D<sub>3</sub> in adults to prevent depression.

### **Zusammenfassung (aus Infomed.ch):**

In der placebokontrollierten VITAL-Studie, die vor gut 1½ Jahren publiziert worden ist, hatte man untersucht, ob Vitamin D kardiovaskuläre Ereignisse und Krebserkrankungen verhütet (wobei das Ergebnis negativ war). Ungefähr 70% der VITAL-Population wurde für eine ergänzende Analyse herangezogen, bei der man die Hypothese prüfte, dass Vitamin D vor Depressionen schütze (VITAL-DEP). Depressive Symptome traten allerdings in der Vitamin-D-Gruppe (Einnahme von Cholecalciferol 2000 IU/Tag während über 5 Jahren) nicht seltener auf als in der Placebogruppe.

## **Fazit:**

Vitamin D hat wie schon bei vielen anderen Erkrankungen bei Krebserkrankungen, kardiovaskulären Ereignissen und Depression keinen Wirkung.

„Vitamin D zu geben hat keine Sinn, die Patienten sollen in die Sonne gehen.“

## ***Fazit Regen:***

*Nichts Genaues weiß man nicht! Supplementieren bis zu 4.000 IE unbedenklich.*