

50. Journal Club

Mittwoch, 18.5.2022 um 19.00 Uhr

Association of Hormonal Contraceptive Use With Adverse Health Outcomes

An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials and Cohort Studies

Sharmila Brabaharan, BPharm¹; Sajesh K. Veettil, PhD²; Jennifer E. Kaiser, MD, MSCI³; et al Vrosha Rau Raja Rao, BPharm⁴; Rujira Wattanayingcharoenchai, MD⁵; Marikannan Maharajan, PhD⁶; Putsarat Insin, MD⁷; Pattarawalai Talungchit, PhD⁸; Thunyarat Anothaisintawee, PhD^{9,10}; Ammarin Thakkinstian, PhD¹⁰; Nathorn Chaiyakunapruk, PhD^{2,11}

Author Affiliations [Article Information](#)

JAMA Netw Open. 2022;5(1):e2143730. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.43730

Key Points

Question What are the quality and certainty of evidence for an association between hormonal contraceptive use and the risk of adverse health outcomes in meta-analyses of randomized clinical trials and cohort studies?

Findings In this umbrella review of 58 meta-analyses of randomized clinical trials and cohort studies describing 156 associations between hormonal contraceptive use and adverse health outcomes among women, no associations with adverse outcomes, including cardiovascular and cancer risk, were supported by high-quality evidence. However, the association between the use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and reductions in endometrial polyps associated with tamoxifen use was graded as having high-quality evidence.

Meaning The results of this umbrella review supported preexisting understandings of the risks and benefits associated with hormonal contraceptive use, suggesting that the associations between hormonal contraceptive use and adverse health outcomes are not supported by high-quality evidence.

Abstract

Importance Meta-analyses have reported conflicting data on the safety of hormonal contraception, but the quality of evidence for the associations between hormonal contraceptive use and adverse health outcomes has not been quantified in aggregate.

Objective To grade the evidence from meta-analyses of randomized clinical trials (RCTs) and cohort studies that assessed the associations between hormonal contraceptive use and adverse health outcomes among women.

Data Sources MEDLINE, Embase, and the Cochrane Database of Systematic Reviews were searched from database inception to August 2020. Search terms included *hormonal contraception, contraceptive agents, progesterone, desogestrel, norethindrone, megestrol, algestone, norprogesterones, and levonorgestrel* combined with terms such as *systematic review or meta-analysis*.

Evidence Review The methodological quality of each meta-analysis was graded using the Assessment of Multiple Systematic Reviews, version 2, which rated quality as critically low, low, moderate, or high. The Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluations approach was used to assess the certainty of evidence in meta-analyses of RCTs, with evidence graded as very low, low, moderate, or high. Evidence of associations from meta-analyses of cohort studies was ranked according to established criteria as nonsignificant, weak, suggestive, highly suggestive, or convincing.

Results A total of 2996 records were screened; of those, 310 full-text articles were assessed for eligibility, and 58 articles (13 meta-analyses of RCTs and 45 meta-analyses of cohort studies) were selected for evidence synthesis. Sixty associations were described in meta-analyses of RCTs, and 96 associations were described in meta-analyses of cohort studies. Among meta-analyses of RCTs, 14 of the 60 associations were nominally statistically significant ($P \leq .05$); no associations between hormonal contraceptive use and adverse outcomes were supported by high-quality evidence. The association between the use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and reductions in endometrial polyps associated with tamoxifen use (odds ratio [OR], 0.22; 95% CI, 0.13-0.38) was graded as having high-quality evidence, and this evidence ranking was retained in the subgroup analysis. Among meta-analyses of cohort studies, 40 of the 96 associations were nominally statistically significant; however, no associations between hormonal contraceptive use and adverse outcomes were supported by convincing evidence in the primary and subgroup analyses. The risk of venous thromboembolism among those using vs not using oral contraception (OR, 2.42; 95% CI, 1.76-3.32) was initially supported by highly suggestive evidence, but this evidence was downgraded to weak in the sensitivity analysis.

Conclusions And Relevance The results of this umbrella review supported preexisting understandings of the risks and benefits associated with hormonal contraceptive use. Overall, the associations between hormonal contraceptive use and cardiovascular risk, cancer risk, and other major adverse health outcomes were not supported by high-quality evidence.

Fazit Regen:

Die Studien der Metaanalysen sind sehr inhomogen, unterschiedliche Laufzeit, in der Regel nicht wirklich gute Evidenz.

Es fehlen tatsächlich gute Studien.

Die Thrombosegefahr ist unserer Meinung bei Minipillen (3.+4. Generation) real.

One-year persistent symptoms and functional impairment in SARS-CoV-2 positive and negative individuals

Journal of Internal Medicine, 15 März 22

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/joim.13482>

Abstract

Background

Persistent symptoms of SARS-CoV-2 are prevalent weeks to months following the infection. To date, it is difficult to disentangle the direct from the indirect effects of SARS-CoV-2, including lockdown, social, and economic factors.

Objective

The study aims to characterize the prevalence of symptoms, functional capacity, and quality of life at 12 months in outpatient symptomatic individuals tested positive for SARS-CoV-2 compared to individuals tested negative.

Methods

From 23 April to 27 July 2021, outpatient symptomatic individuals tested for SARS-CoV-2 at the Geneva University Hospitals were followed up 12 months after their test date.

Results

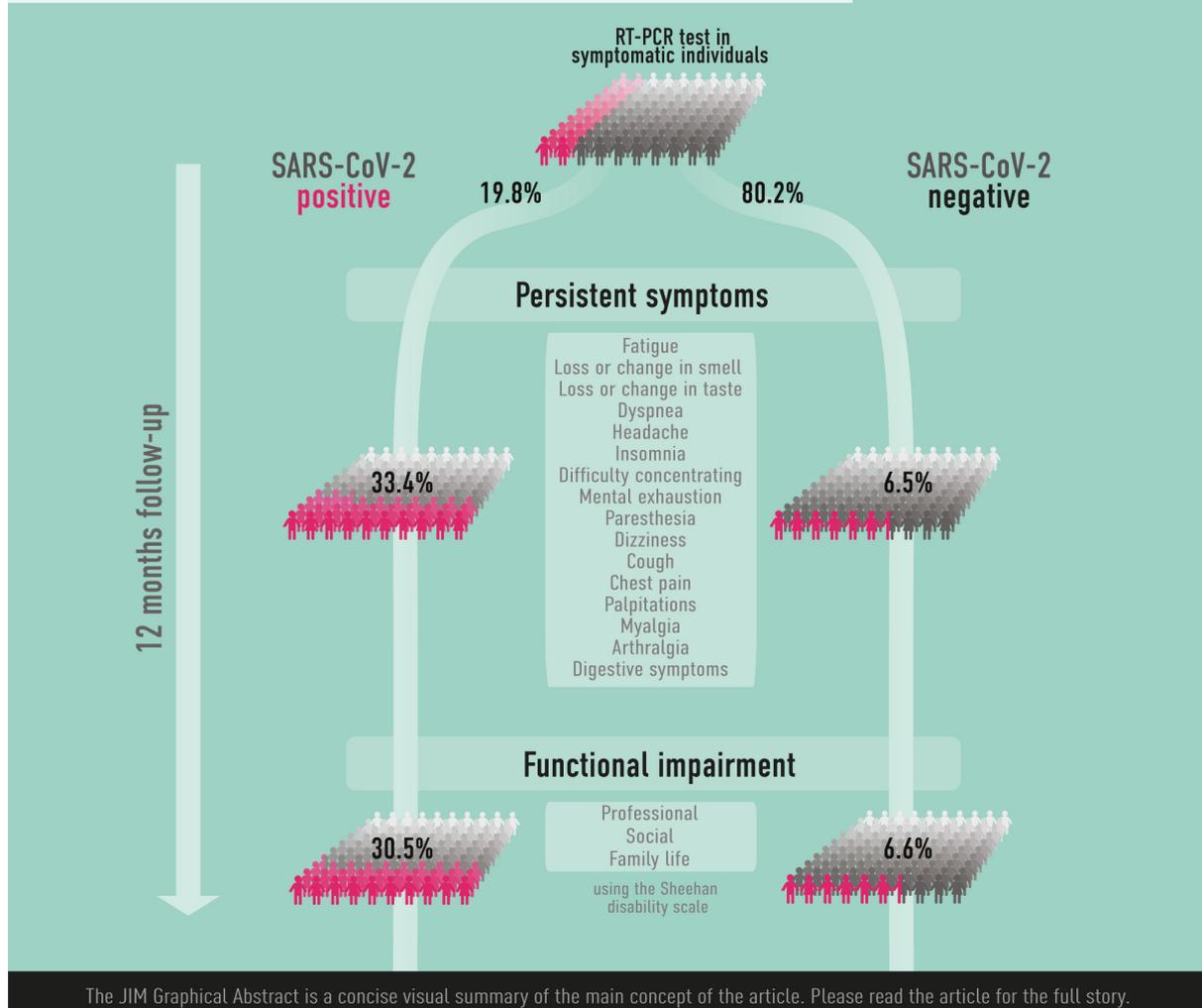
At 12 months, out of the 1447 participants (mean age 45.2 years, 61.2% women), 33.4% reported residual mild to moderate symptoms following SARS-CoV-2 infection compared to 6.5% in the control group. Symptoms included fatigue (16% vs. 3.1%), dyspnea (8.9% vs. 1.1%), headache (9.8% vs. 1.7%), insomnia (8.9% vs. 2.7%), and difficulty concentrating (7.4% vs. 2.5%). When compared to the control group, 30.5% of SARS-CoV-2 positive individuals reported functional impairment at 12 months versus 6.6%. SARS-CoV-2 infection was associated with the persistence of symptoms (adjusted odds ratio [aOR] 4.1; 2.60–6.83) and functional impairment (aOR 3.54; 2.16–5.80) overall, and in subgroups of women, men, individuals younger than 40 years, those between 40–59 years, and in individuals with no past medical or psychiatric history.

Conclusion

SARS-CoV-2 infection leads to persistent symptoms over several months, including in young healthy individuals, in addition to the pandemic effects, and potentially more than other common respiratory infections. Symptoms impact functional capacity up to 12 months post infection.

1-year persistent symptoms and functional impairment in SARS-CoV-2 positive and negative individuals

JIM Journal of Internal Medicine
Founded in 1863



Susanne: In dieser Schweizer Studie werden die Auswirkungen der Pandemie auf die Gesundheit, aber vor allem die zum großen Teil die mit einer SARS-CoV2-Infektion assoziierten persistierenden Symptome näher betrachtet. Dabei ergaben sich Prozentsätze um 30%, die nach 12 Monaten noch milde bis moderate Symptome berichteten versus 6,5 % in der Kontrollgruppe. Es wird gezeigt, dass die Pandemie selbst Auswirkungen auf die Gesundheit ("Kollateralschäden") hat - ein sehr großer Anteil der persistierenden Symptome ist aber direkt mit der SARS-CoV2-Infektion assoziiert. Die untersuchte Gruppe war eher zu Beginn der Pandemie erkrankt (03-07/20), also mit dem Wildvirus infiziert, und vor allem ungeimpft. Bei geimpften Personen ist das Risiko deutlich niedriger, wie inzwischen bekannt ist.

c Fazit Regen:

Es sind Teilnehmer der ersten Coronawelle. Es werden keine Geimpften eingeschlossen. Trotz negativem Ausgangsbefund sind doch recht viele (6%) nach einem Jahr auch ohne Corona eingeschränkt.

Betroffen sind unserer Erfahrung nach sehr sportliche Menschen und Menschen, die vorher eine psychosomatische Genese hatten.

Claxton L, Simmonds M, Beresford L, Cubbon R, Dayer M, Gottlieb SS, et al. Coenzyme Q10 to manage chronic heart failure with a reduced ejection fraction: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2022;26(4)

This study suggested that co-Q10 has the potential to be clinically effective but concerns about the evidence base mean that a new trial is warranted.

Hintergrund

Chronische Herzinsuffizienz ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die für jährliche NHS-Ausgaben von 2,3 Mrd. £ verantwortlich ist. Niedrige Konzentrationen von endogenem Coenzym Q10 können eine chronische Herzinsuffizienz verschlimmern. Nahrungsergänzungsmittel mit Coenzym Q10 können die Symptome verbessern und das Fortschreiten verlangsamen. Da angenommen wird, dass Statine die Produktion von Coenzym Q10 blockieren, könnte eine Nahrungsergänzung besonders vorteilhaft für Patienten sein, die Statine einnehmen.

Ziele

Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Kosteneffizienz von Coenzym Q10 bei der Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Methoden

Eine systematische Übersichtsarbeit, die randomisierte Studien zum Vergleich von Coenzym Q10 plus Standardversorgung mit Standardversorgung allein bei chronischer Herzinsuffizienz umfasste. Auf chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion beschränkte Studien wurden ausgeschlossen. Datenbanken wie MEDLINE, EMBASE und CENTRAL wurden bis März 2020 durchsucht. Das Bias-Risiko wurde mit dem Cochrane Risk of Bias-Tool (Version 5.2) bewertet. Eine geplante Metaanalyse einzelner Teilnehmerdaten war nicht möglich und Metaanalysen basierten meist auf aggregierten Daten aus Publikationen. Mögliche Effektmodifikationen wurden mittels Meta-Regression untersucht. Ein Markov-Modell verwendete Behandlungseffekte aus der Meta-Analyse und Baseline-Mortalität und Krankenhauseinweisungen aus einer britischen Beobachtungskohorte. Die Kosten wurden aus Sicht des NHS und der Pflegedienste bewertet und in britischen Pfund auf einer Preisbasis von 2019/20 ausgedrückt. Die Ergebnisse wurden in qualitätsangepassten Lebensjahren ausgedrückt. Sowohl Kosten als auch Ergebnisse wurden mit einer jährlichen Rate von 3,5 % abgezinst.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 26 Studien mit 2250 Teilnehmern in den systematischen Review eingeschlossen. Viele Studien wurden als schlecht und mit einem hohen oder unklaren Bias-Risiko in mindestens einem Bereich bewertet. Eine Metaanalyse legte einen möglichen Nutzen von Coenzym Q10 auf die Gesamtmortalität nahe (sieben Studien, 1371 Teilnehmer; relatives Risiko 0,68, 95 % Konfidenzintervall 0,45 bis 1,03). Die Ergebnisse für kurzfristige funktionelle Ergebnisse waren bescheidener oder unklarer. Es gab keinen Hinweis auf vermehrte Nebenwirkungen unter Coenzym Q10. Die Meta-Regression ergab keine Hinweise auf eine Wechselwirkung der Behandlung mit Statinen. Die Basisfall-Kosteneffektivitätsanalyse ergab inkrementelle Kosten von 4878 £, inkrementelle qualitätsbereinigte Lebensjahre von 1,34 und ein inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis von 3650 £. Probabilistische Sensitivitätsanalysen zeigten, dass Coenzym Q10 bei Schwellenwerten von 20.000 £ und 30.000 £ pro qualitätsangepasstem Lebensjahr mit hoher Wahrscheinlichkeit (95,2 % bzw. 95,8 %) kosteneffektiver war als die Standardversorgung allein. Szenarioanalysen, in denen die Grundgesamtheit und andere Modellannahmen variiert wurden, ergaben, dass Coenzym Q10 kosteneffektiv ist. Weiter Studien sind notwendig diese Aussage zu bestätigen.

Einschränkungen

Für die meisten Ergebnisse waren Daten aus wenigen Studien verfügbar und verschiedene Studien trugen zu unterschiedlichen Ergebnissen bei. Es gab Bedenken hinsichtlich des Bias-Risikos und der Frage, ob die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien auf eine typische britische Bevölkerung anwendbar sind oder nicht. Mangels individueller Teilnehmerdaten waren geplante Detailanalysen von Effektmodifikatoren nicht möglich.

Schlussfolgerungen

Verfügbare Beweise deuten darauf hin, dass Coenzym Q10, wenn es verschrieben wird, das Potenzial hat, bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion klinisch wirksam und kostengünstig zu sein. Angesichts erheblicher Bedenken hinsichtlich des Verzerrungsrisikos, der Plausibilität von Effektstärken und der Anwendbarkeit der Evidenzbasis ist es jedoch wichtig festzustellen, ob Coenzym Q10 in einer typischen britischen Bevölkerung wirklich wirksam ist oder nicht, insbesondere da Coenzym Q10 keiner Prüfung einem Arzneimittelzulassungsverfahren unterzogen wurde. Es sind stärkere Beweise erforderlich, bevor die Verschreibung im NHS in Betracht gezogen wird.

Roman

Das CoQ10 wird schon lange (seit mehr als 20 Jahren) und intensiv beforscht. Es spielt sicherlich eine wichtige metabolische Rolle (Kofaktor der mitochondrialen ATP-Bildung), aber wie verhält sich das CoQ10 im Myokard bzw. bei HFrEF genau, bleibt noch unklar und leider auch kontrovers.

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circheartfailure.115.002639>

Es ist bekannt, dass der erniedrigte CoQ10-Spiegel zwar mit erhöhter Morbidität und Mortalität bei HFrEF (\uparrow NYHA, \downarrow EF) assoziiert ist, aber es zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen dem CoQ10-Spiegel selber (Serum oder Myokard) und der Mortalität (CORONA-trial, N=1191). Also der CoQ10-Spiegel hat bei HFrEF wohl keinen prognostischen Nutzen aber kann die Schwere der Erkrankung (wie BNP) indizieren.

<https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2010.02.075>

Das aktuelle Review (Claxton et al. 2022) finde ich soweit transparent (britisches Background, NHS-Finanzierung, wenig Interessenkonflikte) und methodologisch auch ziemlich gut (Risiko-Bias mit Cochrane-Tool quantifiziert, Meta-Regression-Modell). Die Datenbasis geht hauptsächlich vom prospektiven Q-SYMBIO-trial (Mortensen et al. 2014) aus.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177914003369?via%3Dihub>

Das Problem ist die sehr heterogene und komplexe Datenlage des Reviews (26 RCT+1 Metaanalyse). Viele RCTs sind sehr klein, minimal gepowert, oft wenig beschrieben (v.a. der Randomisierungsprozess!), wichtige klinische Parameter (NYHA, EF etc.) fehlend, die Mehrheit mit hohem oder unklarem Bias-Risiko bezeichnet, extreme Volatilität der Co-Q10-Dosen (32-400 mg!) oder die große Follow-Up-Unterschiede (4 Wochen bis 2 Jahren).

<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/kvou6959/#/abstract>

Fazit:

Bisherige Daten über die Co-Q10-Rolle bei HFrEF sehen vielversprechend aus. Die Co-Q10-Substitution zeigt sich soweit sicher, gut verträglich, die Frage der Interaktionen muss noch weiter untersucht werden (Cave VKA!). Ob die prognostische Bedeutung bei HFrEF gibt, bzw. bei welchen Patienten (Multimorbidität!) oder welcher Komedikation (Statine!), müssen noch mehr gepowerte, länger dauernde RCTs beantworten.

Fazit Regen:

Q-Enzym 10 hat offensichtlich einen Effekt, nicht so stark wie klassische Antihypertensiva, aber als Nahrungsmittelergänzungsmittel kann man nicht davon abraten.

Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial

[Justin A Ezekowitz](#)¹, [Eloisa Colin-Ramirez](#)², [Heather Ross](#)³, [Jorge Escobedo](#)⁴, [Peter Macdonald](#)⁵, [Richard Troughton](#)⁶, [Clara Saldarriaga](#)⁷, [Wendimagegn Alemayehu](#)⁸, [Finlay A McAlister](#)⁸, [JoAnne Arcand](#)⁹, [John Atherton](#)¹⁰, [Robert Doughty](#)¹¹, [Milan Gupta](#)¹², [Jonathan Howlett](#)¹³, [Shahin Jaffer](#)¹⁴, [Andrea Lavoie](#)¹⁵, [Mayanna Lund](#)¹⁶, [Thomas Marwick](#)¹⁷, [Robert McKelvie](#)¹⁸, [Gordon Moe](#)¹⁹, [A Shekhar Pandey](#)²⁰, [Liane Porepa](#)²¹, [Miroslaw Rajda](#)²², [Haunnah Rheault](#)²³, [Jitendra Singh](#)²⁴, [Mustafa Toma](#)²⁵, [Sean Virani](#)²⁶, [Shelley Zieroth](#)²⁷, [SODIUM-HF Investigators](#)

Abstract

Background: Dietary restriction of sodium has been suggested to prevent fluid overload and adverse outcomes for patients with heart failure. We designed the Study of Dietary Intervention under 100 mmol in Heart Failure (SODIUM-HF) to test whether or not a reduction in dietary sodium reduces the incidence of future clinical events.

Methods: SODIUM-HF is an international, open-label, randomised, controlled trial that enrolled patients at 26 sites in six countries (Australia, Canada, Chile, Colombia, Mexico, and New Zealand). Eligible patients were aged 18 years or older, with chronic heart failure (New York Heart Association [NYHA] functional class 2-3), and receiving optimally tolerated guideline-directed medical treatment. Patients were randomly assigned (1:1), using a standard number generator and varying block sizes of two, four, or six, stratified by site, to either usual care according to local guidelines or a low sodium diet of less than 100 mmol (ie, <1500 mg/day). The primary outcome was the composite of cardiovascular-related admission to hospital, cardiovascular-related emergency department visit, or all-cause death within 12 months in the intention-to-treat (ITT) population (ie, all randomly assigned patients). Safety was assessed in the ITT population. This study is registered with ClinicalTrials.gov, [NCT02012179](#), and is closed to accrual.

Findings: Between March 24, 2014, and Dec 9, 2020, 806 patients were randomly assigned to a low sodium diet (n=397) or usual care (n=409). Median age was 67 years (IQR 58-74) and 268 (33%) were women and 538 (66%) were men. Between baseline and 12 months, the median sodium intake decreased from 2286 mg/day (IQR 1653-3005) to 1658 mg/day (1301-2189) in the low sodium group and from 2119 mg/day (1673-2804) to 2073 mg/day (1541-2900) in the usual care group. By 12 months, events comprising the primary outcome had occurred in 60 (15%) of 397 patients in the low sodium diet group and 70 (17%) of 409 in the usual care group (hazard ratio [HR] 0·89 [95% CI 0·63-1·26]; p=0·53). All-cause death occurred in 22 (6%) patients in the low sodium diet group and 17 (4%) in the usual care group (HR 1·38 [0·73-2·60]; p=0·32), cardiovascular-related hospitalisation occurred in 40 (10%) patients in the low sodium diet group and 51 (12%) patients in the usual care group (HR 0·82 [0·54-1·24]; p=0·36), and cardiovascular-related emergency department visits occurred in 17 (4%) patients in the low sodium diet group and 15 (4%) patients in the usual care group (HR 1·21 [0·60-2·41]; p=0·60). No safety events related to the study treatment were reported in either group.

Interpretation: In ambulatory patients with heart failure, a dietary intervention to reduce sodium intake did not reduce clinical events.

Funding: Canadian Institutes of Health Research and the University Hospital Foundation, Edmonton, Alberta, Canada, and Health Research Council of New Zealand.

ZUSAMMENFASSUNG:

Methoden:

- randomisiert-kontrollierte Studie mit 2 Gruppen: „Natrium reduziert“ (weniger als 100mmol Natrium (<1500mg/Tag)) und Standardernährung, Teilnehmer sollten Ernährung dementsprechend anpassen
- Zum Vergleich: WHO-Empfehlung ist max 5g/d Salz (der Durchschnitt liegt bei 9-12g) bzw < 2mg Natrium
- Einschluss: mind 18 Jahre, Chron. Herzinsuffizienz (NYHA 2-3) unter Leitliniengerechter Therapie.
- Outcome: kardiovask. KH-Einweisung, kardiovask. Notfall, Tod innerhalb von 12 Monaten

Results:

- N=806; Natrium wurde jeweils zu Beginn und nach den 12 Monaten angegeben (Gruppe „reduz. Natrium“: von 2286 mg/Tag auf 1658 mg/Tag, Gruppe „normale Ernährung“: 2119 mg/Tag auf 2073 mg/Tag).
- Es konnte mit keinem der Outcome-Punkte eine signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Fazit:

Keine signifikante Assoziation zwischen einer Natrium-Reduktion auf unter 1,5mg/d und kardiovaskulär bedingten KH-Einweisungen/Notfällen/Tod bei Pat. mit Herzinsuffizienz

Meine Überlegungen:

- Die Natrium-Differenz zwischen den beiden Gruppen ist gerade einmal 0,5g/Tag
- Im Hinblick auf Salz und Blutdruck: empfiehlt ihr eine Reduktion der Salzeinnahme?

Fazit Regen:

Offensichtlich ist der Effekt einer Salzreduktion sehr gering oder gar nicht vorhanden.