

58. Journal Club

Mittwoch, 26.4.2023 um 19.30 Uhr online

Recurrent venous thromboembolism and bleeding with extended anticoagulation: the VTE-PREDICT risk score

Aims

Deciding to stop or continue anticoagulation for venous thromboembolism (VTE) after initial treatment is challenging, as individual risks of recurrence and bleeding are heterogeneous. The present study aimed to develop and externally validate models for predicting 5-year risks of recurrence and bleeding in patients with VTE without cancer who completed at least 3 months of initial treatment, which can be used to estimate individual absolute benefits and harms of extended anticoagulation.

Methods and results

Competing risk-adjusted models were derived to predict recurrent VTE and clinically relevant bleeding (non-major and major) using 14 readily available patient characteristics. The models were derived from combined individual patient data from the Bleeding Risk Study, Hokusai-VTE, PREFER-VTE, RE-MEDY, and RE-SONATE ($n = 15,141$, 220 recurrences, 189 bleeding events). External validity was assessed in the Danish VTE cohort, EINSTEIN-CHOICE, GARFIELD-VTE, MEGA, and Tromsø studies ($n = 59,257$, 2283 recurrences, 3335 bleeding events). Absolute treatment effects were estimated by combining the models with hazard ratios from trials and meta-analyses. External validation in different settings showed agreement between predicted and observed risks up to 5 years, with C-statistics ranging from 0.48–0.71 (recurrence) and 0.61–0.68 (bleeding). In the Danish VTE cohort, 5-year risks ranged from 4% to 19% for recurrent VTE and 1%–19% for bleeding.

Conclusion

The VTE-PREDICT risk score can be applied to estimate the effect of extended anticoagulant treatment for individual patients with VTE and to support shared decision-making.

Fazit:

Entweder drei Monate behandeln oder ein Leben lang. Längere Behandlungen schieben nur die Re-Thrombose heraus.

Beim Durchspielen des Scores fällt auf, dass das Blutungsrisiko unter VKA deutlich größer ist als unter DOAK. Auch die halbe Dosis scheint eine ähnliche Wirkung zu haben.

Schaut man genau auf die Studie, fällt auf, dass viele interessierte Firmen die grundsätzlichen Daten geliefert haben.

Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis

PURPOSE Although the digital rectal examination (DRE) is commonly performed to screen for prostate cancer, there is limited data to support its use in primary care. This review and meta-analysis aims to evaluate the diagnostic accuracy of DRE in screening for prostate cancer in primary care settings.

METHODS We searched MEDLINE, Embase, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, and CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) from their inception to June 2016. Six reviewers, in pairs, independently screened citations for eligibility and extracted data. Pooled estimates were calculated for sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of DRE in primary care settings using an inverse-variance meta-analysis. We used QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2) and GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation) guidelines to assess study risk of bias and quality.

RESULTS Our search yielded 8,217 studies, of which 7 studies with 9,241 patients were included after the screening process. All patients analyzed underwent both DRE and biopsy. Pooled sensitivity of DRE performed by primary care clinicians was 0.51 (95% CI, 0.36–0.67; $I^2 = 98.4\%$) and pooled specificity was 0.59 (95% CI, 0.41–0.76; $I^2 = 99.4\%$). Pooled PPV was 0.41 (95% CI, 0.31–0.52; $I^2 = 97.2\%$), and pooled NPV was 0.64 (95% CI, 0.58–0.70; $I^2 = 95.0\%$). The quality of evidence as assessed with GRADE was very low.

CONCLUSION Given the considerable lack of evidence supporting its efficacy, we recommend against routine performance of DRE to screen for prostate cancer in the primary care setting.

ZUSAMMENFASSUNG:

- syst. Review von 2018 mit 7 Studien und 9241 Patienten
- Thema: Nutzen von Prostata-CA Screening bei asympt. Männern durch den Primary Care Mediziner
- Durchführung: immer DRU und Biopsie
- Ergebnis: kein nachgewiesener Nutzen der DRU, aber Rattenschwanz an mögl. Folgeuntersuchungen (Biopsie, Überdiagnostik und -therapie), daher DRU als Screening nicht empfohlen
- Kritik an 7 Studien: unklar, was einzelne Studien/Untersucher als "abnormalen Befund" bezeichnet haben; unklar, wie geschult Untersucher waren

Fazit:

Die DRU zum Screening eines Prostatacarzinoms hat keine Evidenz und sollte nicht durchgeführt werden.

MMK Benefit Februar 2023

Die Impfung gegen Herpes Zoster – wirklich empfehlenswert? Gürtelrose ist ein häufiges Phänomen: Die Barmer Ersatzkasse gibt an, dass in Deutschland jährlich im Durchschnitt etwa 300.000 Menschen an Herpes zoster erkranken. Nach anderen Schätzungen manifestieren sich bei jedem dritten Erwachsenen die in der Kindheit durchgemachten Windpocken im späteren Alter als (Herpes) Zoster. Zu einer postzosterischen Neuralgie (PZN) kommt es in 12-20% der Fälle (siehe dazu die „Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit Totimpfstoff“ der Ständigen Impfkommission im Epidemiologischen Bulletin vom 13.12.2018, tinyurl.com/5crrafzh); in etwa 10% muss mit einer über drei Monate anhaltenden Dauer gerechnet werden (Hadley G, Gayle J, Ripoll J, et al. Post-herpetic neuralgia: a review. Curr Pain Headache Rep 2016; 20:17-16-21). Die Erkrankung selbst, aber auch die mögliche Entwicklung einer postzosterischen Neuralgie kann mit erheblichen Schmerzen einhergehen. Eine mir gut bekannte Hausarzt-Kollegin fiel kürzlich sechs Wochen lang durch einen Zoster ophthalmicus in der Praxis komplett aus und war dann für mehrere Monate nur eingeschränkt arbeitsfähig. Seit 2013 ist in Deutschland ein abgeschwächter Lebendimpfstoff (Zostavax®) zugelassen, seit 2018 ein (adjuvantierter Subunit-)Totimpfstoff (Shingrix®). Die Ständige Impfkommission empfiehlt allen über 60-Jährigen sowie allen über 50-Jährigen mit erhöhtem Risiko zwei Impfungen mit Shingrix® (tinyurl.com/5crrafzh). Das oben zitierte Faktenblatt des RKI (tinyurl.com/5crrafzh) hatte ich im Rahmen einer Vorab-Befragung (2019) kritisiert: • der Schutzschild und das Stop-Schild sind suggestive Darstellungen, die den Eindruck erwecken, die Impfung helfe zu 100%. • Wichtige Informationen werden nicht zusammengeführt: wenn 1/3 aller Erwachsenen im Lauf des Lebens einen Zoster bekommt – und davon 10-20% eine PZN, wird nicht zusammengeführt, dass maximal ein von 15 Erwachsenen eine PZN erleidet – wobei nichts über die Schwere der PZN gesagt ist. • Es wird behauptet, mit nur einer Shingrix®-Impfung sei man nicht geschützt. Das kann sein – aber wir wissen das nicht. In die Zulassungs-Studie ZOE 50 (tinyurl.com/ms9znex7) waren Personen mit nur einer Impfung gar nicht eingeschlossen worden. • Der Satz im Faktenblatt „In den Zulassungsstudien gab es keinen Hinweis auf anhaltende oder die Gesundheit beeinträchtigende Nebenwirkungen.“ erscheint recht apodiktisch – immerhin war in der Zulassungsstudie ZOE 70 (tinyurl.com/mypzpf2f) über einen Todesfall im Zusammenhang mit der Impfung berichtet worden. Im Vergleich zu der Propaganda-Veranstaltung, die Ende des vergangenen Jahres in Tageszeitungen und auf Werbe-Postern an Bus- und Bahn-Haltestellen zu erleben war, erscheint das RKI-Faktenblatt allerdings als Gipfel der Seriosität. Wer genau hinschaut, wird links unten im Bild das Logo „GSK“ entdecken – Glaxo Smith & Kline ist Hersteller des Shingrix®-Impfstoffes. Im Jahr 2010 hatte das europäische Parlament entgegen einem Vorstoß des damaligen deutschen EU-Kommissars Günter Verheugen entschieden, das europaweite Werbeverbot für verschreibungspflichtige Medikamente nicht abzuschaffen, sondern beizubehalten. Wie kann es also sein, dass GSK für einen verschreibungspflichtigen Impfstoff werben darf? Als ich die Werbeanzeige im Bremer Weserkurier entdeckte (nach Erscheinen kamen viele Patient*innen in die Praxis, die sich impfen lassen wollten), schrieb ich die Bremer Gesundheitsbehörde an. Das Amt sah allerdings keinen Verstoß gegen das Heilmittelwerbegesetz (HWG) (tinyurl.com/bdhbu95t) – es seien kein konkretes Medikamenten-Produkt genannt und die Firma nicht überbordend in den Vordergrund gestellt worden. Dabei war in der Anzeige nicht nur generell auf das Risiko der Erkrankung, sondern auch auf den entsprechenden Impfstoff aufmerksam gemacht worden – dessen einziger Anbieter GSK ist. Nach dem HWG darf nicht „... mit einer bildlichen Darstellung, die

in missbräuchlicher, abstoßender oder irreführender Weise Veränderungen des menschlichen Körpers auf Grund von Krankheiten oder Schädigungen oder die Wirkung eines Arzneimittels im menschlichen Körper oder in Körperteilen verwendet“ geworben werden. Das Foto war jedoch ganz offensichtlich bearbeitet worden, um die Hautveränderungen durch die Gürtelrose prominenter hervortreten zu lassen. Es hat eine abstoßende Wirkung! Die Bremer Behörde hat das „Sitzland“ des Herstellers (Bayern) informiert – jetzt warten wir geduldig auf eine Reaktion von dort. In der Zwischenzeit stellt sich die Frage, wie wir unsere Patient*innen informieren sollen, die - animiert durch die GSK-Kampagne – wissbegierig die Praxis aufsuchen. Eine Zusammenfassung der beiden Zulassungsstudien ZOE 50 und ZOE 70 in einem CochraneReview (<https://t1p.de/fmgmx>) zeigte eine Senkung der Zoster-Fälle von 34 auf 3/1.000 Geimpfte (RR 0,08; 95%-CI 0,03-0,23). Allerdings waren bei beiden eingeschlossenen Studien Personen ausgeschlossen worden, die bereits einen Herpes Zoster gehabt oder gegen die Erkrankung immunisiert worden waren. In einem systematischen Review (tinyurl.com/mr3nsbeh) wird über eine relative Impf-Effektivität von 87% in Bezug auf eine PZN berichtet – in absoluten Zahlen geht es um 0,06 vs. 0,41% der Häufigkeit einer PZN, also eine absolute Risikoreduktion von 0,35%. 285 Personen müssen also geimpft werden, um einen Fall von PZN zu verhindern (erneut: keine Aussage über die Schwere der PZN!) Ein Blick in die m.E. hervorragende wissenschaftliche Begründung des RKI im epidemiologischen Bulletin von 2018 (tinyurl.com/5crrafzh) zeigt, dass die altersabhängige Inzidenz einer PZN folgendermaßen durch die Impfung beeinflusst wird: bei 50-59-Jährigen 9 vs. 0,6; bei 60-69-Jährigen 3 vs. 0,3 und bei 70-79-Jährigen 31 vs. 1,2 Fällen/1.000 Geimpften. Eine Nachbeobachtung der Studien ZOE 50 und ZOE 70 (tinyurl.com/48fk9e2f) zeigte: die Effektivität der Impfung zur Verhinderung eines Herpes Zoster lag nach weiteren sechs Jahren mit 84% deutlich niedriger als die 90-98% in den ersten vier Jahren nach der Impfung (Inzidenz in der Nachbeobachtung pro 1.000 Personenjahre 1,4 für Geimpfte vs. 8,5-9,7 bei Ungeimpften). Möglicherweise nimmt also der Schutz mit zeitlichem Abstand zur Impfung ab. Bei immunkompromittierten Personen, die ja am ehesten eine Impfung benötigen, ist die Impfeffektivität geringer (tinyurl.com/28tv3hhw und Dagnew A, Ilhan O, Lee WS, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 988-1000). Mit welchen unerwünschten Wirkungen der Impfung ist zu rechnen? Das Paul-Ehrlich-Institut hatte im Jahr 2020 zur Teilnahme an einer Studie zur Häufigkeit von Herpes-Zoster im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung aufgerufen (tinyurl.com/39a3t3bb). Ergebnisse dieser Studie liegen bis zum heutigen Tag nicht vor. Im Jahr 2019 waren der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) über 50 Fälle von Zoster-artigen Hauterscheinungen oder Dermatom-gebundenen Schmerzen im Zusammenhang mit einer Shingrix®-Impfung gemeldet worden. Dies verwunderte, weil - anders als bei der Lebendimpfung - Shingrix® keine aktive Infektion hervorrufen kann. Möglicherweise triggert aber die starke Immunogenität des Impfstoffes das Aufblühen der in den Nervenenden ruhenden Varizellen-Viren, wie dies - zumindest kasuistisch - auch von der Impfung gegen SARS-CoV-2 berichtet wird (tinyurl.com/2p85hkyt). In einer weiteren Kasuistik wurde auch über die Reaktivierung einer HZV-Keratitis im Zusammenhang mit einer Shingrix®-Impfung berichtet (tinyurl.com/3ympphdn). Hinzu kommt, dass bei Patient*innen mit Rheuma – denen man ja unter Immunsuppression am ehesten zu einer Zoster-Impfung raten würde –in einer retrospektiven Kohorte gehäuft Schübe ihrer rheumatologischen Grunderkrankung beobachtet wurden (tinyurl.com/5w67zhm3). In einer US-amerikanischen Erhebung an >65-Jährigen, geimpften Medicare-Versicherten (849.397 mit Totimpfstoff Shingrix®; 1.817.099 mit Lebendimpfstoff Zostavax®) verdoppelte sich das Risiko für ein Guillain-Barré-Syndrom

innerhalb der folgenden 6 Wochen (tinyurl.com/4m35b7jn). Dieser Anstieg ging auf das Konto des Totimpfstoffs Shingrix®: Im Vergleich mit dem Lebendimpfstoff war das Risiko mehr als verdoppelt (RR 2,34 ; 95%-CI 1,01-5,41 / nach Sichtung der Krankenakten sogar fast vervierfacht RR 4,96; 95%-CI 1,43-17,27) = 3 zusätzliche Fälle auf 1 Million Geimpfte. Zusammenfassung: • Für immunkompromittierte Personen ist der Zoster-Totimpfstoff eine Option, allerdings ist die Wirkung schwächer. • Immunkompetente über 60 Jahren sollten ausgewogen beraten werden, da der Effekt der Impfung zur Verhütung einer PZN sehr begrenzt ist. Möglicherweise lässt er im zeitlichen Abstand zur Impfung nach. • Wir wissen nichts darüber, ob die Impfung Personen hilft, die schon eine Zoster-Erkrankung hinter sich haben. • Die Impfung ist vergleichsweise schlecht verträglich. • Es gibt ein – allerdings sehr geringes – Risiko eines Guillain-Barré-Syndroms und eines Zosters im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung. Persönliche Anmerkung des Autors: die allermeisten Patient*innen ohne Immundefizit, die ich entsprechend ergebnisoffen beraten habe, entschieden sich nach dieser Beratung gegen die Impfung...

Zusammenfassung

- Für immunkompromittierte Personen ist der Zoster-Totimpfstoff eine Option, allerdings ist die Wirkung schwächer.
- Immunkompetente über 60 Jahren sollten ausgewogen beraten werden, da der Effekt der Impfung zur Verhütung einer PZN sehr begrenzt ist. Möglicherweise lässt er im zeitlichen Abstand zur Impfung nach.
 - Wir wissen nichts darüber, ob die Impfung Personen hilft, die schon eine Zoster-Erkrankung hinter sich haben.
- Die Impfung ist vergleichsweise schlecht verträglich. • Es gibt ein – allerdings sehr geringes – Risiko eines Guillain-Barré-Syndroms und eines Zosters im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung.

Fazit:

Die absolute Risikoreduktion ist 0,35%. 285 Personen müssen also geimpft werden, um einen Fall von PZN zu verhindern (keine Aussage über die Schwere der PZN!).

Im Prinzip ist die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Impfungen gut.

Wir klären kritisch auf über Nebenwirkungen, empfehlen es aber eher den über 70-jährigen und immunsupprimierten Patienten, da diese relativ den größten Nutzen haben.

Antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study

ABSTRACT

Background

There is an increasing incidence of inflammatory bowel disease (IBD) for which environmental factors are suspected. Antibiotics have been associated with development of IBD in earlier generations, but their influence on IBD risk in adults is uncertain.

Objective

To assess the impact of antibiotic exposure, including dose–response, timing and antibiotic class, on the risk of IBD in all individuals aged ≥ 10 years. Design Using Denmark nationwide registries, a population-based cohort of residents aged ≥ 10 years was established between 2000 and 2018. Incidence rate ratios (IRRs) for IBD following antibiotic exposure were calculated using Poisson regression.

Results

There were a total of 6 104 245 individuals, resulting in 87 112 328 person-years of follow-up, and 52 898 new cases of IBD. Antibiotic exposure was associated with an increased risk of IBD as compared with no antibiotic exposure for all age groups, although was greatest among individuals aged 40–60 years and ≥ 60 years (age 10–40 years, IRR 1.28, 95% CI 1.25 to 1.32; age 40–60 years, IRR 1.48, 95% CI 1.43 to 1.54; age ≥ 60 years, IRR 1.47, 95% CI 1.42 to 1.53). For all age groups a positive dose–response was observed, with similar results seen for both ulcerative colitis and Crohn’s disease. The highest risk of developing IBD was seen 1–2 years after antibiotic exposure, and after use of antibiotic classes often prescribed to treat gastrointestinal pathogens.

Conclusion

Antibiotic exposure is associated with an increased risk of IBD, and was highest among individuals aged 40 years and older. This risk increased with cumulative antibiotic exposure, with antibiotics targeting gastrointestinal pathogens and within 1–2 years after antibiotic exposure.

Fazit:

Wir sind erstaunt, dass die Erkrankungshäufigkeit bei CED im 4. Lebensjahrzehnt liegt. Ein weiteres gutes Argument, Antibiotika gezielt, in minimaler Dosierung und so kurz wie möglich zu geben

Antidepressant use and risk of adverse outcomes: population-based cohort study

Abstract

Background

Antidepressants are one of the most widely prescribed drugs in the global north. However, little is known about the health consequences of long-term treatment.

Aims

This study aimed to investigate the association between antidepressant use and adverse events.

Method

The study cohort consisted of UK Biobank participants aged 40–69 years between 2006 and 2010, whose data was linked to primary care records ($N = 222\,121$). We assessed the association between antidepressant use by drug class (selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and ‘other’) and four morbidity (diabetes, hypertension, coronary heart disease (CHD), cerebrovascular disease (CV)) and two mortality (cardiovascular disease (CVD) and all-cause) outcomes, using Cox's proportional hazards model at 5- and 10-year follow-up.

On average (median) participants were aged 56–57 years, around half of the participants or just over were female, and 96% were of White ethnicity.

Results

SSRI treatment was associated with **increased risk of diabetes at 5 years (hazard ratio 0.64, 95% CI 0.49–0.83) and 10 years (hazard ratio 0.68, 95% CI 0.53–0.87), and hypertension at 10 years** (hazard ratio 0.77, 95% CI 0.66–0.89). At 10-year follow-up, SSRI treatment was associated with **increased risks of CV (hazard ratio 1.34, 95% CI 1.02–1.77), CVD mortality (hazard ratio 1.87, 95% CI 1.38–2.53) and all-cause mortality** (hazard ratio 1.73, 95% CI 1.48–2.03), and ‘other’ class treatment was associated with increased risk of CHD (hazard ratio 1.99, 95% CI 1.31–3.01), CVD (hazard ratio 1.86, 95% CI 1.10–3.15) and all-cause mortality (hazard ratio 2.20, 95% CI 1.71–2.84).

Conclusions

Our findings indicate an association between long-term antidepressant usage and elevated risks of CHD, CVD mortality and all-cause mortality. Further research is needed to assess whether the observed associations are causal, and elucidate the underlying mechanisms.

Einige interessante Fakten (bezogen auf UK) aus dem Fulltext:

- **Seventy million prescriptions** were dispensed in 2018
- One Scottish study found that over half of patients on antidepressants had been taking them for more than 2 years, with a mean treatment duration of 5.5 years.
- Depression is strongly associated with adverse risk profiles such as excess adiposity, smoking, poor diet and physical inactivity.
- Therefore, careful assessment of the long-term cardiometabolic effects of antidepressant treatment is critical.
- The main challenge for observational studies examining potential adverse outcomes of long-term antidepressant use is accounting for the excess cardiovascular risk associated with depression (confounding by indication).
- Given the multifactorial nature of depression and cardiometabolic disease, information on a wide range of prospectively measured confounders, including lifestyle, sociodemographic factors and baseline biomarkers for cardiometabolic disease, are needed to provide robust estimates of the risks associated with long-term antidepressant use. This requires richly phenotyped cohorts. One such cohort is UK Biobank, which is a large population-based cohort study (approximately 500 000 participants)
- This open-access resource has detailed information on socioeconomic status; demographics; anthropometric, behavioural and biochemical risk factors; disability and health status with linkages to routinely available national data-sets including

primary care records and deaths. **We used the UK Biobank** data-set to examine the association between antidepressant use and four cardiometabolic morbidity outcomes (diabetes, hypertension, cerebrovascular disease (CV), coronary heart disease (CHD)) and two mortality outcomes (cardiovascular disease (CVD) mortality and all-cause mortality).

Christine: Eine sehr wichtige Studie bzw. "Hinschauen", was wir da so machen und wahrscheinlich sind die post-Covid-Verschreibungen noch höher. Erst am Wochenende hatten wir bei der Erstkommunion wieder ein größeres Fest daheim und ich war erstaunt, dass auch innerfamiliär und im Bekanntenkreis durchaus Antidepressiva in der Pandemie begonnen wurden. Das aus dem Nähkästchen

Verwundert hat mich, dass UK wohl eine wirklich gute Datenbank hat, da scheinen sie ähnlich zu den Skandinaviern aufgestellt zu sein.

Nun stand im Abstract, dass man ja immer fix rüber kopiert, dass es eine SENKUNG des Diabetes Risiko nach 5 Jahren gibt. Ich habe mir nun den Fulltext angeschaut und da steht definitiv ERHÖHUNG. Ich habe es korrigiert.

Für uns als Hausärzte denke ich, dass wir wirklich daran arbeiten müssen von diesen Langzeitverschreibungen wegzukommen. Was natürlich intensive Arbeit bedeutet und die Fachärzte oft nicht mitziehen. Aber bei Therapeutenmangel überall fällt mir nichts ein.

Fazit:

Wir sollten versuchen, Antidepressiva möglichst spät einzusetzen und rasch strukturiert wieder auszuschleichen (6-24 Monate).