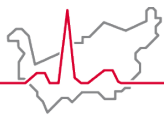


Hôpital du Valais
Spital Wallis

Nouvelles thérapeutiques

Service de médecine interne

Adriana Iacob, Javier Torralvo, Liz Coronado,
Aikaterini Efstathopoulou, Daniele Frisone, Gian-
Marco Stamm, Pierre-Auguste Petignat



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Résumé de 6 études parues d'avril 2015 à avril 2016

1

Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study

the **bmj** | *BMJ* 2016;352:i843 | doi: 10.1136/bmj.i843

2

IMPRESSION trial



European Heart Journal (2016) **37**, 245–252
doi:10.1093/eurheartj/ehv547
online publish-ahead-of-print 21 October 2015

3

Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

N ENGL J MED 372;16 NEJM.ORG APRIL 16, 2015

4

Impact of Statins on Influenza Vaccine Effectiveness Against Medically Attended Acute Respiratory Illness

The Journal of Infectious Diseases® 2016;213:1216–23 JID 2016;213 (15 April)

5

Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline

JAMA Intern Med. 2016;176(2):175-183. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7148
Published online January 4, 2016. Corrected on February 8, 2016.

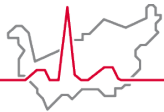
6

High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial

BLOOD, 21 JANUARY 2016 • VOLUME 127, NUMBER 3

Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study

thebmj | *BMJ* 2016;352:i843 | doi: 10.1136/bmj.i843



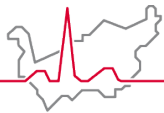
Hôpital du Valais
Spital Wallis

Malin Inghammar,¹ Henrik Svanström,² Mads Melbye,² Björn Pasternak,² Anders Hviid²

¹Lund University, Department of Clinical Sciences Lund, Section for Infection Medicine, Lund, Sweden
²Department of Epidemiology Research, Statens Serum Institut, 2300 Copenhagen S, Denmark

- ❑ Les quinolones sont associées à une prolongation de l'intervalle QT en raison de l'inhibition des canaux potassiques de la cellule cardiaque sans que l'on sache si cliniquement cela traduit un risque élevé d'arythmie maligne.
- ❑ Une étude de cohorte rétrospective, observationnelle, binationale (Danemark, Suède), s'est intéressée au risque de développer une arythmie sévère, définie comme FA, TV, arrêt cardiaque ou mort subite.
- ❑ Registres nationaux de prescription patients adultes, entre 40 et 79 ans, sans maladie terminale, traités en extrahospitalier par quinolones per os avec un groupe comparatif traité par pénicilline.
- ❑ Plus de 900'000 prescriptions de quinolones (80% de ciprofloxacine) ont été comparées à l'aide d'un score de propension à un groupe similaire de patients traités par pénicilline (molécule sans effet pro-arythmogène).

Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Courses of fluoroquinolones and penicillin V identified (n=13 189 827)

Courses of fluoroquinolones (n=2 124 632)

Exclusions (n=1 202 904):

- Antibiotic use <45 days before (n=813 679)
- Multiple study antibiotics on same date (n=121 790)
- Hospital admission <45 days before (n=448 119)
- No use of prescription drugs/hospital contacts in past year (n=69 080)
- Serious disease* (n=504 432)

Courses of fluoroquinolones (n=921 728)

Courses of penicillin V (n=11 065 195)

Exclusions (n=3 494 610):

- Antibiotic use <45 days before (n=1 553 000)
- Multiple study antibiotics on same date (n=174 097)
- Hospital admission <45 days before (n=534 614)
- No use of prescription drugs/hospital contacts in past year (n=1 034 485)
- Serious disease* (n=1 058 120)

Courses of penicillin V (n=7 570 585)

Propensity score estimation and 1:1 matching

Excluded (no match) (n=12 072)

Excluded (no match) (n=6 660 929)

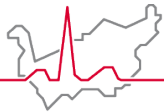
Courses in matched cohort (n=1 819 312)

Courses of fluoroquinolones (n=909 656)

Courses of penicillin V (n=909 656)

*Including cancer, serious respiratory disease, serious neurological disease, congenital abnormalities/childhood conditions, liver disease, end stage renal disease, HIV/AIDS, other end stage illness, dementia, substance misuse, alcohol misuse, psychosis, and organ transplant

Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Table 2 | Risk of serious arrhythmia with oral fluoroquinolone compared with penicillin V use

Drugs by period of use	Cases of arrhythmia	Incidence rate per 1000 person years	Rate ratio (95% CI)
Current use*:			
Fluoroquinolones	66	3.4	0.85 (0.61 to 1.18)
Penicillin V	78	4.0	1.00 (reference)
Indeterminate use†:			
Fluoroquinolones	39	2.5	1.13 (0.71 to 1.78)
Penicillin V	35	2.2	1.00 (reference)
Past use‡:			
Fluoroquinolones	108	1.8	1.08 (0.83 to 1.42)
Penicillin V	103	1.7	1.0 reference)

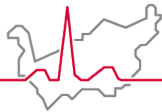
*Days 0-7 after prescription.

†Days 8-14 after prescription.

‡Days 15-44 after prescription.

L'incidence d'arythmie sévère chez les patients traités par quinolones était de 3.4 versus 4.0 pour 1000 patients/année en cas de traitement par pénicilline (RR : 0.85 ; IC 95% : 0,61-1,18).

Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Table 3 | Subgroup analyses of risk of serious arrhythmia during current use of fluoroquinolones and penicillin V*

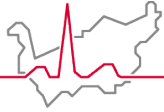
Analyses	Fluoroquinolones		Penicillin V		Rate ratio (95% CI)	P value†
	Cases of arrhythmia	Incidence rate per 1000 person years	Cases of arrhythmia	Incidence rate per 1000 person years		
Primary analysis	66	3.4	78	4.0	0.85 (0.61 to 1.18)	
Sex:						
Women	23	2.6	18	2.0	1.27 (0.69 to 2.36)	0.13
Men	43	4.2	60	5.8	0.73 (0.49 to 1.08)	
Age (years):						
40-64	12	1.0	27	2.3	0.45 (0.23 to 0.88)	0.02
65-80	54	7.5	51	7.0	1.07 (0.73 to 1.57)	
History of cardiovascular disease:						
No	26	1.6	30	1.9	0.87 (0.52 to 1.47)	0.91
Yes	40	12.7	48	15.1	0.84 (0.55 to 1.28)	
Co-treatment with drug for torsades de pointes:						
No	54	3.0	60	3.3	0.91 (0.63 to 1.31)	0.43
Yes	12	12.3	18	18.8	0.65 (0.31 to 1.38)	
Country of residence:						
Denmark	30	4.6	30	4.6	1.00 (0.60 to 1.65)	0.42
Sweden	36	2.9	48	3.8	0.76 (0.49 to 1.17)	
Fluoroquinolone:						
Ciprofloxacin	56	3.5	78	4.0	0.88 (0.62 to 1.24)	0.61
All other fluoroquinolones	10	3.0	78	4.0	0.74 (0.38 to 1.43)	
Arrhythmia risk score‡:						
Low	3	0.3	6	0.6	0.50 (0.13 to 2.00)	0.66
Moderate	9	1.6	11	1.9	0.83 (0.34 to 2.01)	
High	54	14.2	61	15.9	0.89 (0.61 to 1.29)	

*Days 0-7 after prescription.

†Test of homogeneity.

‡Categorised into three levels (by 10ths): low (1-5), moderate (6-8) and high (9-10).

Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study

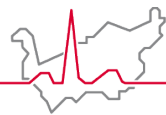


Hôpital du Valais
Spital Wallis

Limitations : design observationnel, biais dus à des erreurs de classification, recueil d'informations insuffisantes au sujet de l'indication, la durée et posologie du traitement ainsi que sur les facteurs de risque pouvant contribuer aux arythmies, notamment les troubles électrolytiques, absence de protocole de validation des données, exclusion des patients en milieu hospitalier et un suivi incomplet.

Quinolones en mode ambulatoire n'augmente pas le risque de survenue d'arythmies malignes dans une population adulte, résultats extrapolables pour la ciprofloxacine.

Cependant, l'effet pro-arythmogène des quinolones chez les patients atteints d'infections graves nécessitant une hospitalisation reste inconnu.



Hôpital du Valais
Spital Wallis

IMPRESSION trial

Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial

Jacek Kubica^{1†}, Piotr Adamski^{2†*}, Małgorzata Ostrowska², Joanna Sikora³, Julia Maria Kubica¹, Wiktor Dariusz Sroka⁴, Katarzyna Stankowska⁵, Katarzyna Buszko⁶, Eliano Pio Navarese^{1,7}, Bernd Jilma⁸, Jolanta Maria Siller-Matula⁹, Michał Piotr Marszałł⁴, Danuta Rość⁵, and Marek Koziński²

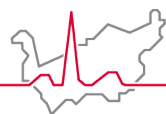


European Heart Journal (2016) **37**, 245–252

doi:10.1093/eurheartj/ehv547

online publish-ahead-of-print 21 October 2015

De récentes études (CURSADE, ATLANTIC, Parodi et al.) ont émis l'hypothèse qu'il existe une interaction médicamenteuse lors de l'administration concomitante de morphine et de ticagrelor dans les syndromes coronariens aigus (NSTEMI/STEMI).



Hôpital du Valais
Spital Wallis

IMPRESSION trial

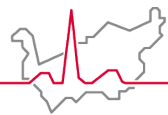


European Heart Journal (2016) 37, 245–252
doi:10.1093/eurheartj/ehv547

- ❑ Première étude randomisée permettant d'étudier la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du ticagrelor lorsqu'il est administré avec de la morphine.
- ❑ Etude randomisée en double aveugle, monocentrique, ayant analysé 70 patients de 18 à 80 ans ayant présenté un NSTEMI ou un STEMI.

Table 1 Baseline characteristics of study patients

Variable	Morphine (%) (n = 35)	Placebo (%) (n = 35)	P-value
Age, years	60.7 ± 10.5	62.5 ± 10.5	0.47
Female	12 (34)	7 (20)	0.19
Body mass index, kg/m ²	27.6 ± 4.3	27.4 ± 4.0	0.87
STEMI	24 (69)	21 (60)	0.45
GP IIb/IIIa administration	10 (28)	6 (17)	0.25
Metoclopramide use	1 (3)	0 (0)	n/a
Hypertension	15 (43)	21 (60)	0.15
Diabetes mellitus	8 (23)	5 (14)	0.36
Dyslipidaemia	30 (86)	31 (89)	n/a
Current smoker	17 (55)	14 (45)	0.47
Prior AMI	5 (14)	8 (23)	0.20
Prior PCI	4 (11)	9 (26)	0.12
Prior CABG	0 (0)	0 (0)	n/a
Prior non-severe heart failure	0 (0)	3 (9)	0.08
Prior non-haemorrhagic stroke	1 (3)	0 (0)	0.31
Peripheral arterial disease	3 (9)	1 (3)	0.31
Chronic renal disease	1 (3)	2 (6)	0.31
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (6)	0 (0)	n/a
Gout	1 (3)	2 (6)	n/a



Hôpital du Valais
Spital Wallis

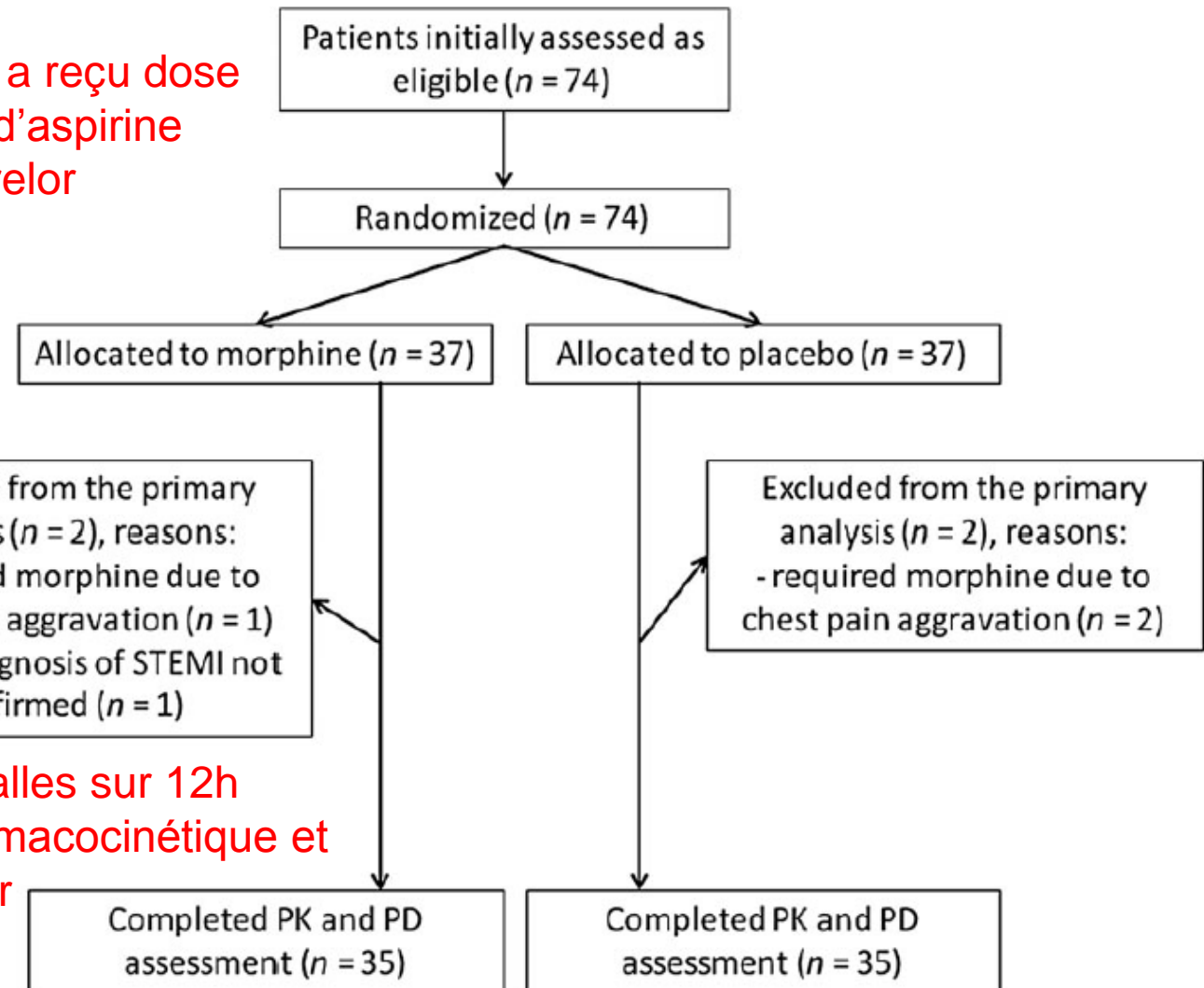
IMPRESSION trial



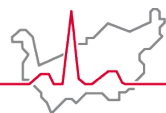
European Heart Journal (2016) 37, 245–252
doi:10.1093/eurheartj/ehv547

Chaque participant a reçu dose
de charge 300 mg d'aspirine
et 180 mg de ticagrelor

selon randomisation,
soit 5 mg morphine iv
soit 5 mg placebo



prises de sang à intervalles sur 12h
afin d'apprécier la pharmacocinétique et
dynamique du ticagrelor

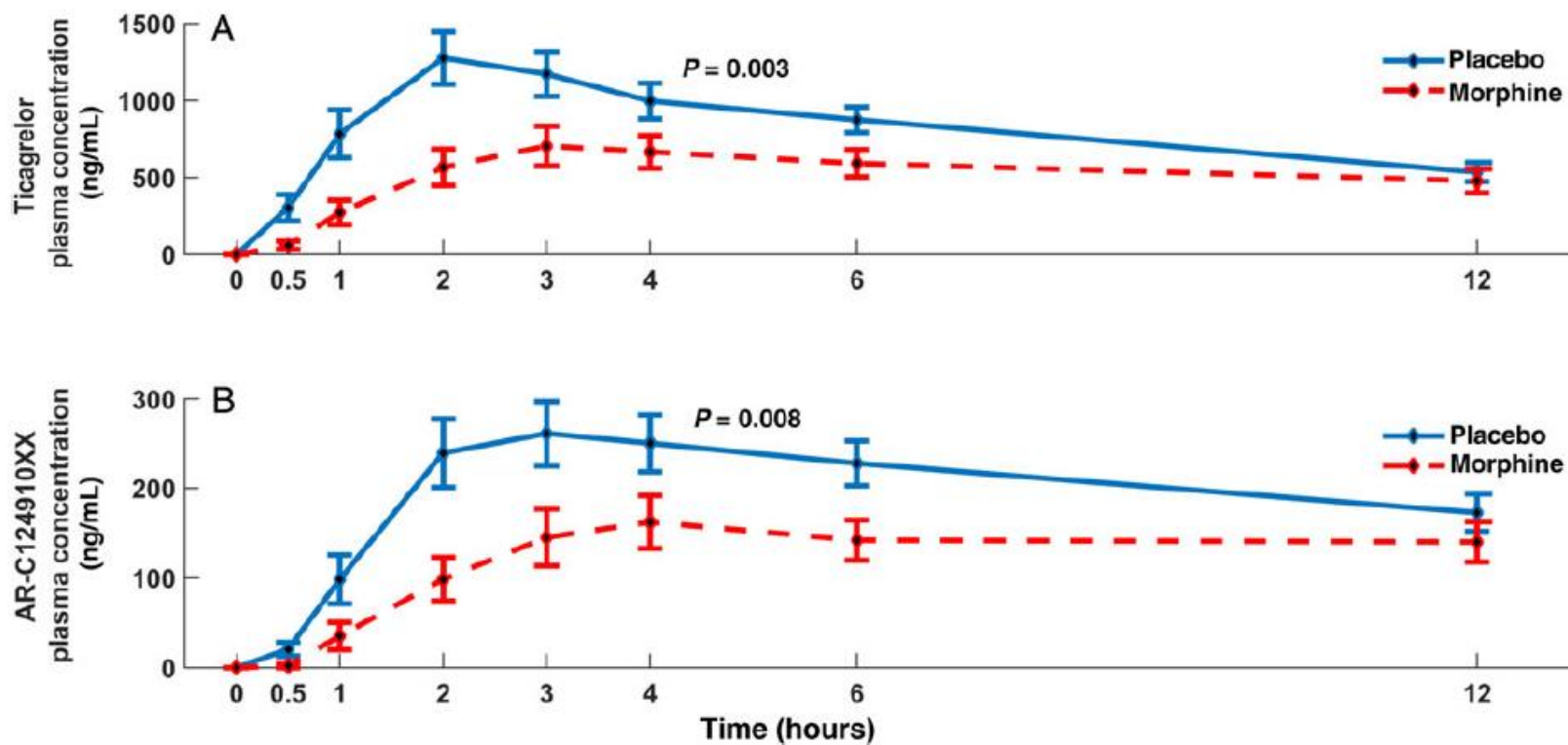


Hôpital du Valais
Spital Wallis

IMPRESSION trial



European Heart Journal (2016) 37, 245–252
doi:10.1093/eurheartj/ehv547



Les résultats montrent que la morphine diminue la pharmacocinétique et l'action antiplaquettaire du Ticagrelor, qu'elle tend à diminuer l'exposition du Ticagrelor et son métabolite actif ainsi que sa concentration plasmatique.

La présence de morphine augmente la durée de réactivité plaquettaire

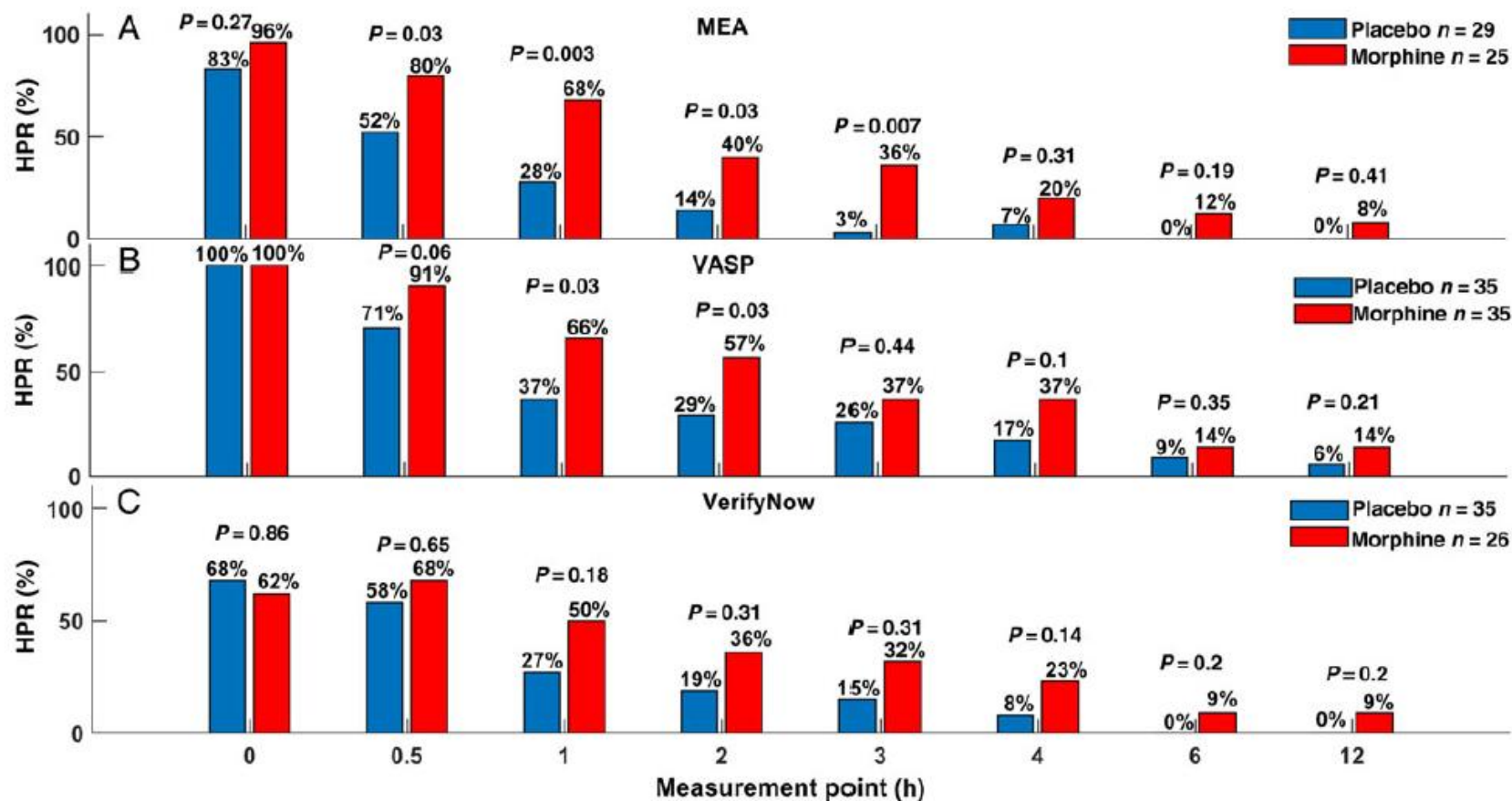
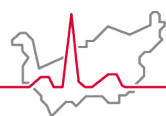


Figure 4 Prevalence of high platelet reactivity over time in morphine vs. placebo-treated patients. Proportion of patients with high platelet reactivity assessed with (A) MEA, (B) VASP, and (C) VerifyNow P2Y₁₂ tests at pre-defined measurement points in relation to administration of morphine (red) or placebo (blue). HPR, high platelet reactivity; MEA, multiple electrode aggregometry; VASP, vasodilator-stimulated phosphoprotein.



Hôpital du Valais
Spital Wallis

IMPRESSION trial

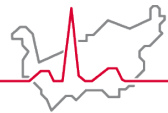


European Heart Journal (2016) 37, 245–252
doi:10.1093/eurheartj/ehv547

Mécanisme d'action
inconnu
mais
aucun outcome grave
n'est recensé dans la
pratique courante.

Table 2 In-hospital adverse, ischaemic and bleeding events

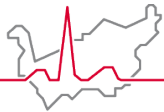
In-hospital events	Morphine (%) (n = 35)	Placebo (%) (n = 35)	P-value
Death	0 (0)	0 (0)	n/a
Myocardial infarction	0 (0)	0 (0)	n/a
Stent thrombosis	1 (3)	0 (0)	n/a
Pulmonary oedema	0 (0)	2 (6)	n/a
Stroke	0 (0)	0 (0)	n/a
TIMI major bleeding	0 (0)	0 (0)	n/a
TIMI minor bleeding	0 (0)	4 (11)	n/a
TIMI minimal bleeding	0 (0)	1 (3)	n/a
Dyspnoea	0 (0)	0 (0)	n/a
Bradyarrhythmic event	1 (3)	2 (6)	n/a
Nausea	2 (6)	0 (0)	n/a
Vomiting	2 (6)	0 (0)	n/a



Hôpital du Valais
Spital Wallis

De nouvelles études devront être effectuées pour mieux comprendre le phénomène et pour déterminer l'utilité d'augmenter la dose de charge du ticagrelor, sachant qu'actuellement, aucune issue grave lors du suivi n'est recensé dans la pratique courante.

Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events



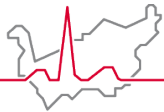
Hôpital du Valais
Spital Wallis

Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D.,
Stephen D. Wiviott, M.D., Frederick J. Raal, M.B., B.Ch., M.Med., Ph.D.,
Dirk J. Blom, M.B., Ch.B., M.Med., Ph.D., Jennifer Robinson, M.D., M.P.H.,
Christie M. Ballantyne, M.D., Ransi Somaratne, M.D., Jason Legg, Ph.D.,
Scott M. Wasserman, M.D., Robert Scott, M.D., Michael J. Koren, M.D.,
and Evan A. Stein, M.D., Ph.D., for the Open-Label Study of Long-Term
Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators

N ENGL J MED 372;16 NEJM.ORG APRIL 16, 2015

- ❑ Evolocumab = anticorps monoclonal qui bloque PCSK9
- ❑ PCSK9, ou Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 enzyme synthétisé dans hépatocyte, sécrété hors cellule , lié au récepteur LDL.
lien = dégradation lysosomiale du complexe PCSK9-LDLr
- ❑ Effet => augmentation du nombre de récepteurs LDL
=> meilleure captation des LDL plasmatiques.

Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events



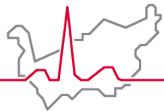
Hôpital du Valais
Spital Wallis

- ❑ Deux études supplémentaires tirés des phases II,III
OSLER 1 et OSLER 2
- ❑ **Objectif primaire** = évaluation sécurité produit en administr. long terme
- ❑ **Objectif secondaire** = évaluation de la variation des LDL et analyse des évènements cardiovasculaires.
- ❑ 4465 patients inclus, 2 groupes
soit Evolocumab 2'976 pts,
soit Thérapie standard 1'489 pts
- ❑ Pas de différence clinique entre les 2 groupes : env. 70% sous statines et 15% sous ezetimibe, LDL ~ 3 mmol/l

Table 2. Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Evolocumab Group (N = 2976)	Standard-Therapy Group (N = 1489)
Mean age ±SD — yr	57.8±11.0	58.2±10.9
Male sex — no. (%)	1490 (50.1)	765 (51.4)
White race — no. (%)†	2559 (86.0)	1267 (85.1)
Region		
North America	1402 (47.1)	705 (47.3)
Europe	1205 (40.5)	597 (40.1)
Asia Pacific or South Africa	369 (12.4)	187 (12.6)
Cardiovascular risk factor — no. (%)		
Hypertension	1545 (51.9)	777 (52.2)
Diabetes mellitus	382 (12.8)	217 (14.6)
Metabolic syndrome	1035 (34.8)	475 (31.9)
Current cigarette use	465 (15.6)	222 (14.9)
Family history of premature coronary artery disease‡	724 (24.3)	362 (24.3)
Known familial hypercholesterolemia	289 (9.7)	151 (10.1)
Moderately high risk or high risk on NCEP§	1332 (44.8)	693 (46.5)
Coronary artery disease — no. (%)		
Any	589 (19.8)	307 (20.6)
Myocardial infarction	276 (9.3)	141 (9.5)
Percutaneous coronary intervention	325 (10.9)	170 (11.4)
Coronary-artery bypass grafting	185 (6.2)	110 (7.4)
Cerebrovascular or peripheral-artery disease — no. (%)		
Any	266 (8.9)	141 (9.5)
Carotid- or vertebral-artery disease	94 (3.2)	62 (4.2)
Stroke	81 (2.7)	37 (2.5)
Peripheral-artery disease	85 (2.9)	50 (3.4)
Medication use — no. (%)		
Statin¶		
Any	2073 (69.7)	1055 (70.9)
High-intensity	795 (26.7)	415 (27.9)
Moderate-intensity	1034 (34.7)	522 (35.1)
Low-intensity	240 (8.1)	118 (7.9)
Unknown	4 (0.1)	0
Ezetimibe	376 (12.6)	229 (15.4)
Median lipid measure at baseline in parent study (IQR) — mg/dl		
LDL cholesterol	120 (97–148)	121 (97–151)
Total cholesterol	202 (175–234)	205 (174–235)
HDL cholesterol	51 (42–62)	51 (42–62)
Triglycerides	120 (89–165)	119 (89–167)

Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events



Hôpital du Valais
Spital Wallis

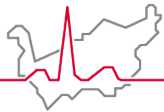
Objectif primaire : Pas de différence significative de taux d'effets indésirables dans les 2 groupes.

- ☐ Les évènements les plus graves étaient comparables (7,5 %)
- ☐ Réactions au site d'injection reportées chez 129 pts (4,3 %)
- ☐ «Neurocognitive events» chez 27 pts (0,9%) délires, démence, confusion, amnésie, tr. attention.
- ☐ Pt avec effet 2^{aire} écarté = biais de sélection

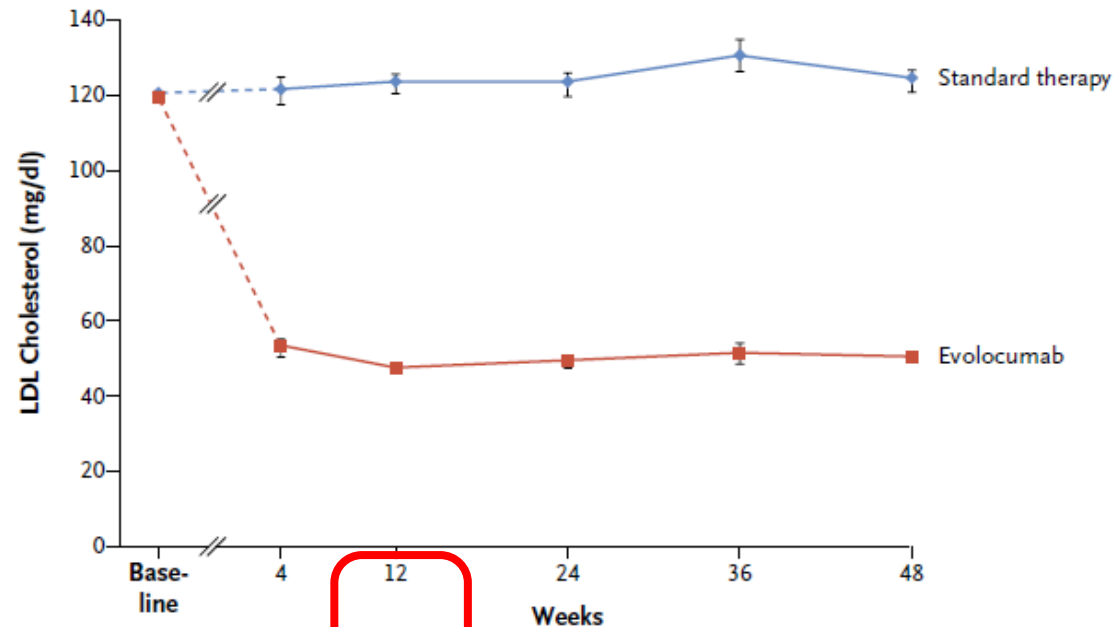
Table 3. Adverse Events and Laboratory Results.*

Variable	Evolocumab Group (N = 2976)	Standard-Therapy Group (N = 1489)
	no. (%)	
Adverse events		
Any	2060 (69.2)	965 (64.8)
Serious	222 (7.5)	111 (7.5)
Leading to discontinuation of evolocumab	71 (2.4)	NA
Muscle-related	190 (6.4)	90 (6.0)
Injection-site reaction	129 (4.3)	NA
Neurocognitive event†	27 (0.9)	4 (0.3)
Other‡		
Arthralgia	137 (4.6)	48 (3.2)
Headache	106 (3.6)	32 (2.1)
Limb pain	99 (3.3)	32 (2.1)
Fatigue	83 (2.8)	15 (1.0)
Laboratory results		
Alanine or aspartate aminotransferase >3× ULN at any visit after baseline	31 (1.0)	18 (1.2)
Creatine kinase >5× ULN at any visit after baseline	17 (0.6)	17 (1.1)

Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events



Hôpital du Valais
Spital Wallis

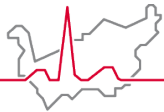


No. at Risk						
Standard therapy	1489	394	1388	1376	402	1219
Evolocumab	2976	864	2871	2828	841	2508
Absolute reduction (mg/dl)		60.4	73.4	70.4	72.7	70.5
Percentage reduction		45.3	60.9	58.8	54.0	58.4
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

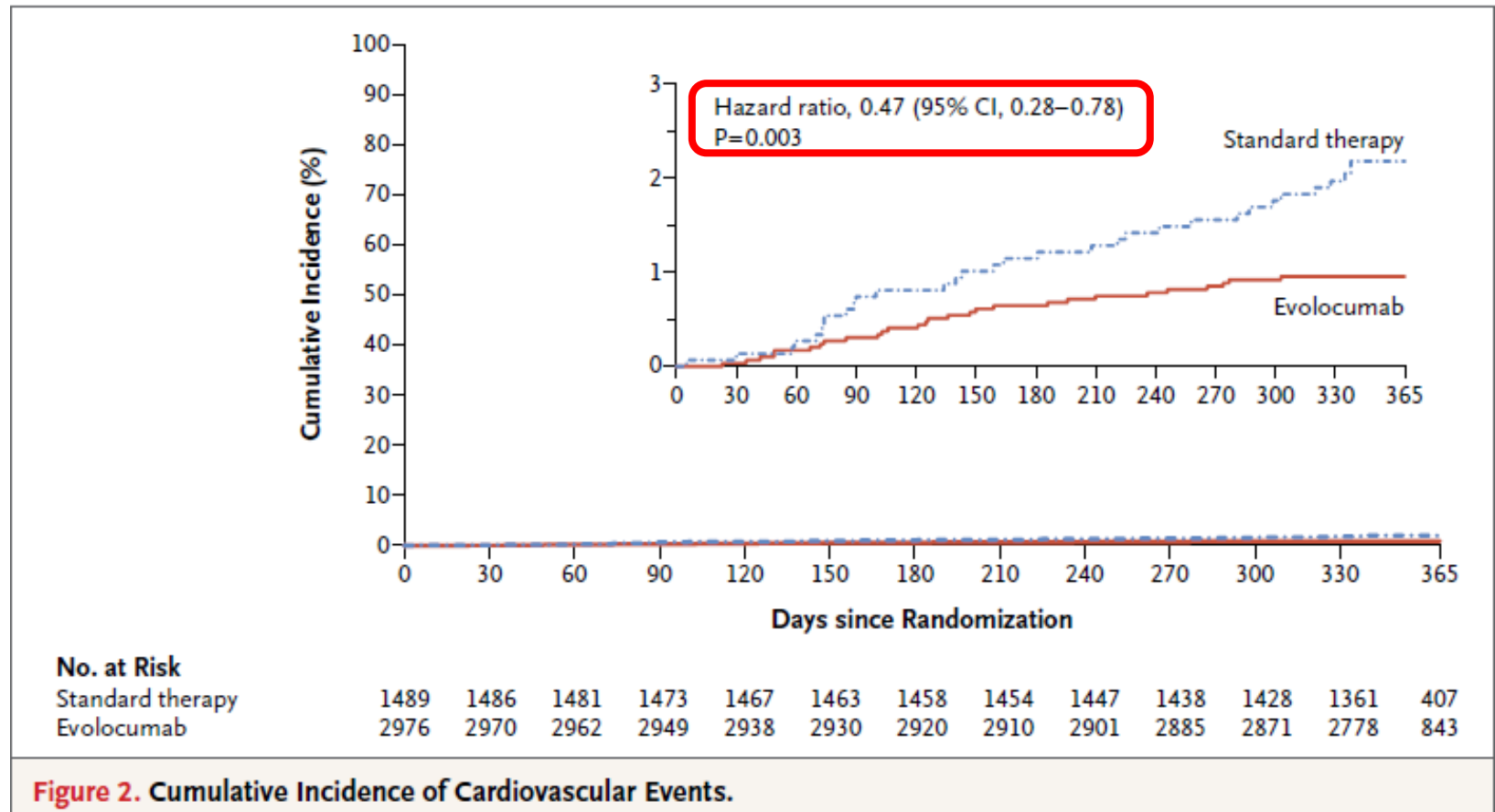
Figure 1. Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Levels.

Objectif secondaire : réduction consistante cholestérol LDL à long terme.
À 12 sem. réduction des LDL à < 1,8 mmol/L chez **73%** des pts
 (moyenne LDL 1,24 mmol/L) contre **3,8%** dans traitement standard.

Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

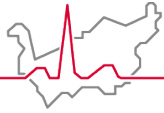


Hôpital du Valais
Spital Wallis



Objectifs secondaires : 29 pts sur 2976 (0,95%) sous Evolocumab contre 31 sur 1489 (2,18%) dans le groupe contrôle ont présenté un évènement cardiovasculaire. Différence significative: HR de 0,47 (réduction de 53%, p=0,003).

Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

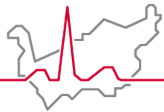


Hôpital du Valais
Spital Wallis

- ❑ Cette réduction de 53% d'évènement cardiovasculaire, en association avec une réduction significative de la mortalité, sera à confirmer lors d'une étude en cours :
FOURIER trial, 27'500 pts, suivi à long terme.

- ❑ Coûts du traitement (prix de 15'000 CHF par année),
le rapport cout/bénéfice sera un point important à évaluer

Impact of Statins on Influenza Vaccine Effectiveness Against Medically Attended Acute Respiratory Illness



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Saad B. Omer,^{1,2,3,5} Varun K. Phadke,⁴ Robert A. Bednarczyk,^{1,5} Allison T. Chamberlain,² Jennifer L. Brosseau,² and Walter A. Orenstein^{1,3,5}

¹Hubert Department of Global Health, ²Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, ³Department of Pediatrics, ⁴Division of Infectious Diseases, School of Medicine, and ⁵Emory Vaccine Center, Emory University, Atlanta, Georgia

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Infectious Diseases Society of America



hiv medicine association



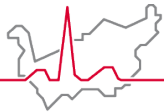
OXFORD

The Journal of Infectious Diseases® 2016;213:1216–23 JID 2016:213 (15 April)

Etude rétrospective évaluant l'impact des statines sur l'efficacité du vaccin de la grippe dans la prévention de MAARI (*medically attended acute respiratory illness*) a été menée aux USA en 2011 sur une base de données d'une assurance maladie de l'état de Géorgie de 2002 à 2011.

- ☐ Inclus : pts sous statine, >45 ans inscrits sur le registre de l'assurance.
- ☐ Exclus : femmes enceintes, patients HIV+, avec cancer, receveurs du virus atténué, débutant la statine < d'un mois avant la saison de grippe, pts sous immunoglobuline ou immunosuppresseurs.
- ☐ La période étudiée par année allait dès la circulation locale (1 région de l'état atteint) à la circulation disséminée (au moins la moitié de l'état).
- ☐ Les cas de MAARI sont des pneumonies, EABPCO, bronchites

Impact of Statins on Influenza Vaccine Effectiveness Against Medically Attended Acute Respiratory Illness



Hôpital du Valais
Spital Wallis

☐ 137'488 pts
 inclus
☐ 447'588
 person-
 saisons

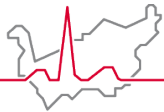
☐ 4 groupes
 Vaccin +/-
 Statine+/-

☐ >
 comorbidités
 si vaccinés

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Study Population, Stratified by Final Influenza Vaccine (V) and Statin (S) Exposure Status per Influenza Season

Characteristic	V+/S+ (n = 39 342)	V+/S- (n = 66 532)	V-/S+ (n = 52 685)	V-/S- (n = 289 029)
Sex^a				
Female	20 988 (53.4)	40 761 (61.3)	26 045 (49.4)	155 967 (54.0)
Male	18 354 (46.7)	25 771 (38.7)	26 640 (50.6)	133 062 (46.0)
Age, y^a				
45-54	8414 (21.4)	26 325 (39.6)	21 119 (40.1)	186 006 (64.4)
55-64	14 946 (38.0)	22 386 (33.7)	21 204 (40.3)	79 516 (27.5)
≥65	15 982 (40.6)	17 821 (26.8)	10 362 (19.7)	23 507 (8.1)
Diagnosis				
COPD^a				
Yes	11 827 (30.1)	17 162 (25.8)	11 721 (22.3)	44 180 (15.3)
No	27 515 (69.9)	49 370 (74.2)	40 964 (77.8)	244 849 (84.7)
CVD^a				
Yes	16 803 (42.7)	13 482 (20.3)	17 866 (33.9)	32 837 (11.4)
No	22 539 (57.3)	53 050 (79.7)	34 819 (66.1)	256 192 (88.6)
Circulatory disease^a				
Yes	31 537 (80.2)	33 852 (50.9)	39 373 (74.7)	106 595 (36.9)
No	7805 (19.8)	32 680 (49.1)	13 312 (25.3)	182 434 (63.1)
Diabetes^a				
Yes	18 133 (46.1)	8843 (13.3)	19 493 (37.0)	21 810 (7.6)
No	21 209 (53.9)	57 689 (86.7)	33 192 (63.0)	267 219 (92.5)
Received PPSV23^a				
Yes	19 071 (48.5)	15 925 (23.9)	11 215 (21.3)	13 218 (4.6)
No	20 271 (51.5)	50 607 (76.1)	41 470 (78.7)	275 811 (95.4)
Well-care visits in influenza season, no.^a				
0	14 250 (36.2)	23 676 (35.6)	38 028 (72.2)	228 883 (79.2)
≥1	25 092 (63.8)	42 856 (64.4)	14 657 (27.8)	60 146 (20.8)

Impact of Statins on Influenza Vaccine Effectiveness Against Medically Attended Acute Respiratory Illness



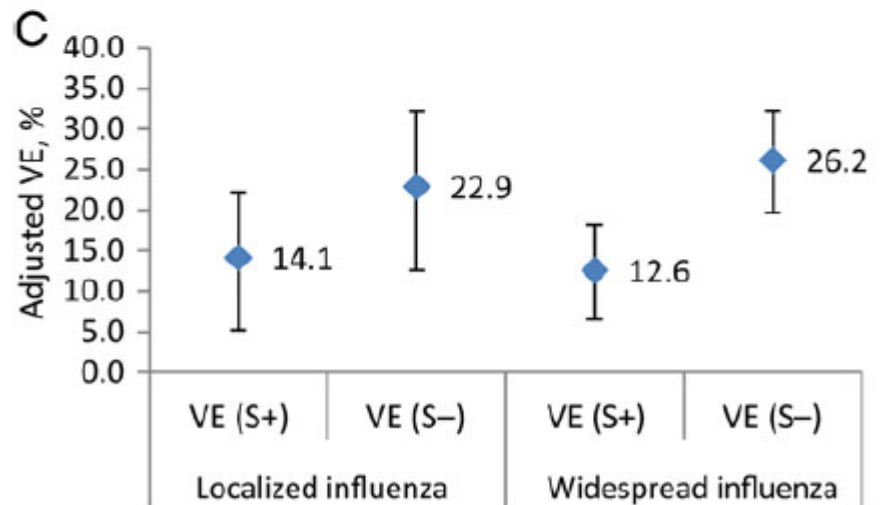
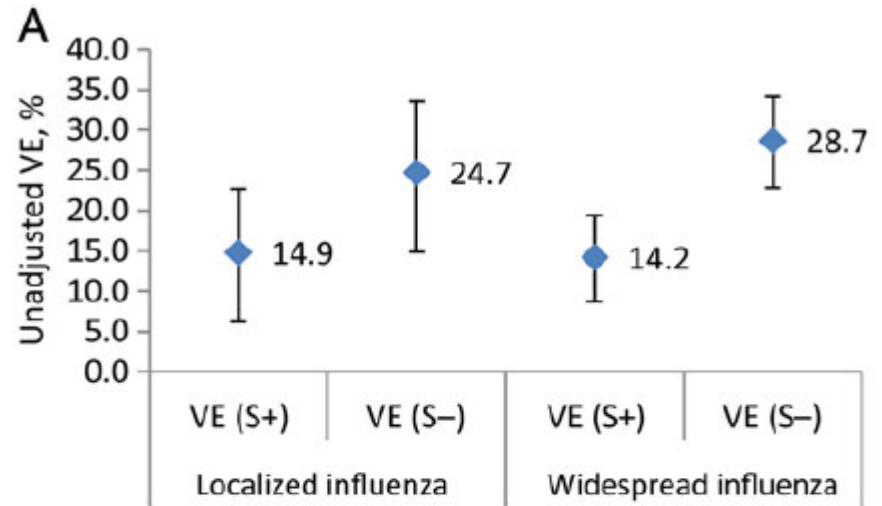
Hôpital du Valais
Spital Wallis

Les pts qui ne recevaient pas de statine [VE (S-)] ont eu une meilleure réponse au vaccin que ceux qui la recevaient [VE (S+)]

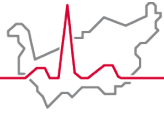
❑ 24.7% vs 14.9% pendant la période de circulation locale.

❑ 28.7% vs 14.2% dans la période de circulation disséminée.

Même après ajustement avec les comorbidités



Impact of Statins on Influenza Vaccine Effectiveness Against Medically Attended Acute Respiratory Illness



Hôpital du Valais
Spital Wallis

- ☐ La moins bonne efficacité du vaccin sous statines est peut être liée aux propriétés anti-inflammatoires de celles-ci qui atténuent la réponse immunitaire.
- ☐ L'étude montre des limitations : dépend d'une base de données, l'efficacité vaccinale est évaluée sur le nombre de maladies respiratoires aiguës médicalement assistées et non sur des cas avérés de gripes.
- ☐ L'effet immuno-modulateur des statines sur l'efficacité des vaccins n'a pas été exploré de façon adéquate.
- ☐ L'implication potentielle pourrait être d'éviter l'usage de statine pendant la période de vaccination

Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline

A Randomized Clinical Trial

Original Investigation | LESS IS MORE

Heike A. Bischoff-Ferrari, MD, DrPH; Bess Dawson-Hughes, MD; E. John Orav, PhD; Hannes B. Staehelin, MD;
Otto W. Meyer, MD; Robert Theiler, MD; Walter Dick, MD; Walter C. Willett, MD, DrPH; Andreas Egli, MD

JAMA Intern Med. 2016;176(2):175-183. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7148
Published online January 4, 2016. Corrected on February 8, 2016.

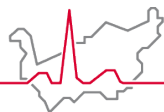
Une altération de la force musculaire des membres inférieurs est un
risque majeur de :

chutes, fractures, troubles de la marche,
fragilité et perte d'autonomie.

La vitamine D a été proposée comme un possible traitement pour
retarder la diminution de la force musculaire.

Etude double aveugle randomisée, faite à Zurich, sur 1 an, évaluer
l'efficacité de haute dose de vitamine D sur la diminution du risque du
déclin fonctionnel

Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline



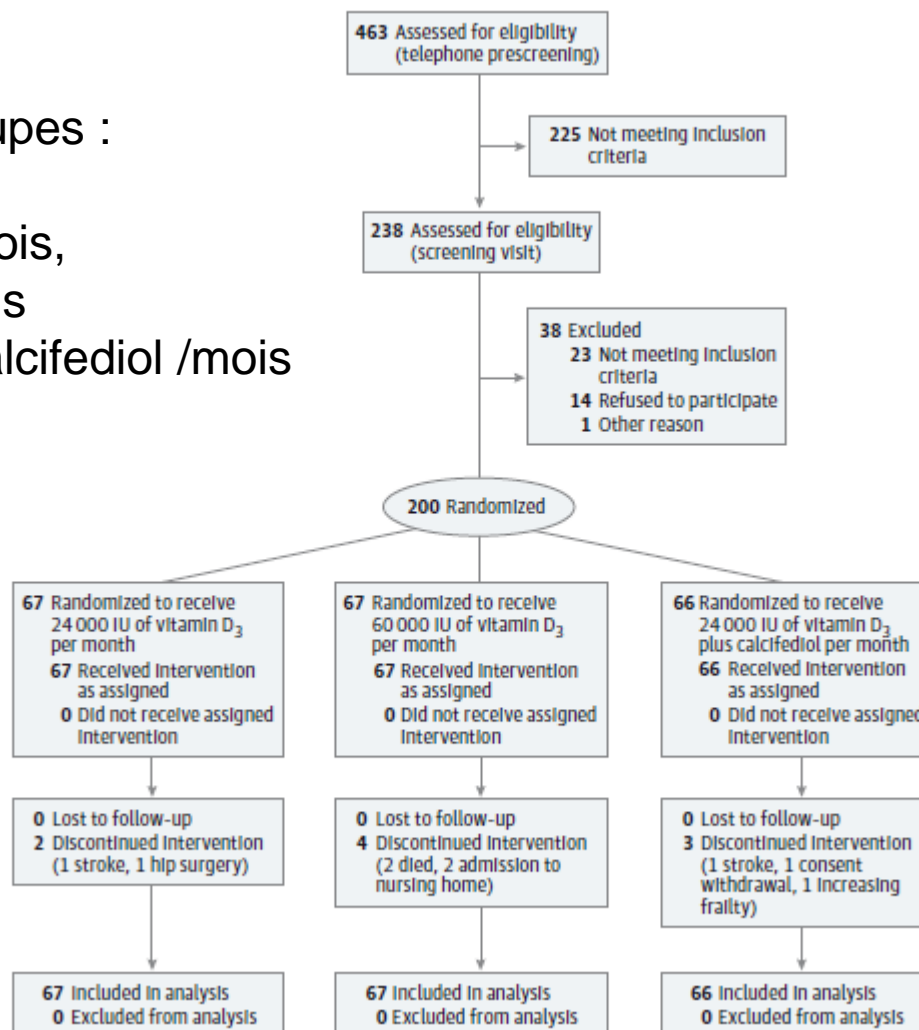
Hôpital du Valais
Spital Wallis

Figure 1. Consolidated Standards of Reporting Trials Diagram and Inclusion and Exclusion Criteria

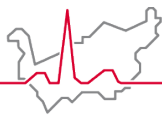
200 pers. Inclues en 3 groupes :

- ❑ (67) 24.000UI vit.D3 / mois,
- ❑ (67) 60.000UI vit.D3/mois
- ❑ (66) 24.000UI vit D3 +calcifediol /mois

Inclus si > 70 ans,
1^{ère} chute,
mobile et
MMS > 27



Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Table 1. Demographics by Treatment Group^a

Variable	24 000 IU of Vitamin D ₃ per Month (n = 67)	60 000 IU of Vitamin D ₃ per Month (n = 67)	24 000 IU of Vitamin D ₃ Plus Calcifediol per Month (n = 66)
Age, mean (SD) [range], y	78.0 (5.0) [71-90]	78.0 (5.3) [71-92]	77.0 (4.7) [71-90]
Female sex, No. (%)	45 (67.2)	45 (67.2)	44 (66.7)
25(OH)D level, mean (SD), ng/mL	18.7 (9.8)	20.9 (9.2)	18.4 (7.6)
Intact parathyroid hormone level, mean (SD), pg/mL	53.1 (18.9)	50.6 (23.4)	51.6 (18.0)
BMI, mean (SD)	26.4 (3.7)	26.1 (4.5)	26.2 (3.9)
Height, mean (SD), cm	162.2 (8.2)	161.2 (7.8)	163.3 (8.8)
Weight, mean (SD), kg	69.2 (9.8)	68.0 (13.8)	69.9 (11.5)
Prevalence of sarcopenia, No. (%) ^b	11 (16.4)	14 (20.9)	10 (15.2)
Arm muscle mass based on iDXA, mean (SD), g	4493.3 (1049.1)	4365.2 (1157.3)	4643.0 (1296.1)
Leg muscle mass based on iDXA, mean (SD), g	13 694.6 (2266.3)	13 571.3 (2984.3)	14 100.6 (2900.2)
Charlson Comorbidity Index, mean (SD)	0.58 (0.86)	0.65 (1.16)	0.52 (0.79)
MMSE score, mean (SD)	28.6 (0.9)	28.5 (1.0)	28.7 (1.9)
Physical activity, mean (SD), METs per mo ⁴⁶	91.2 (72.5)	112.1 (176.1)	92.4 (76.4)
SPPB score, mean (SD)	9.96 (1.53)	9.81 (1.60)	9.34 (1.57)

Suivi à J0, 2 sem., 6 et 12 mois

❑ âge moyen 78 ans

❑ 67% femmes

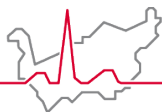
❑ 42% taux initial vit D normal

❑ 58% déficit en vit D (< 20 ng/ml)

❑ 13% très déficients (< 10)

❑ Pas de différence de performance
dans les 3 groupes

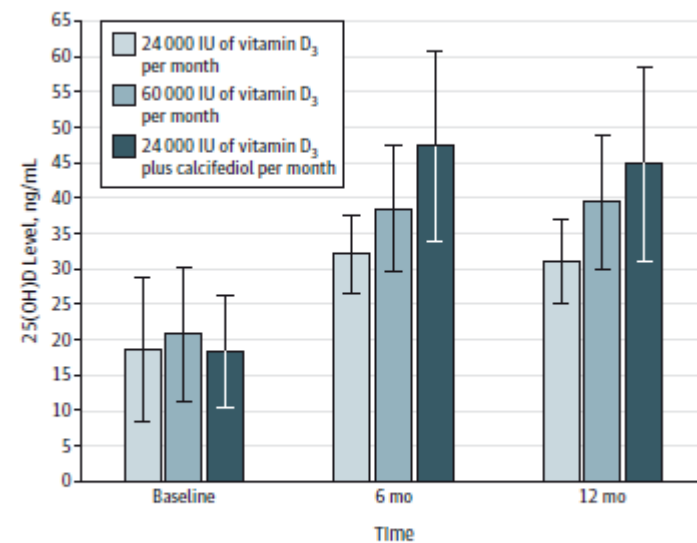
Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline



Hôpital du Valais
Spital Wallis

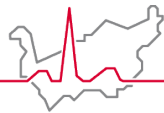
- ❑ L'élévation du taux de vitD3 était significative à 6 et 12 mois dans les 3 groupes.
- ❑ Le % de taux avec vit D3 > 30 ng/ml est plus important dans les gr. haute dose

Figure 2. Unadjusted 25(OH)D Levels by Treatment at Baseline, 6 Months, and 12 Months



At the 6-month and 12-month follow-ups, the mean 25(OH)D levels differed significantly by treatment ($P < .001$). 25(OH)D indicates 25-hydroxyvitamin D; error bars, SD. To convert 25(OH)D level to nanomoles per liter, multiply by 2.496.

Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Table 2. Treatment Effect on the Prevention of Functional Decline and Falls^a

Variable	24 000 IU of Vitamin D ₃ per Month (n = 67)	60 000 IU of Vitamin D ₃ per Month (n = 67)	24 000 IU of Vitamin D ₃ Plus Calcifediol per Month (n = 66)	P Value for Difference Between Treatments in Change Over Time
Primary End Point of Participants With Achieved 25(OH)D Levels \geq 30 ng/mL, % (95% CI)				
Unadjusted at baseline	14.9 (8.2 to 25.6)	19.4 (11.6 to 30.6)	12.1 (6.2 to 22.4)	.51 ^b
Adjusted at 6 mo	63.8 (50.7 to 75.1)	83.0 (71.3 to 90.5) ^c	93.5 (84.5 to 97.4) ^c	<.001 ^b
Adjusted at 12 mo	54.7 (41.6 to 67.2)	80.8 (68.5 to 89.1) ^c	83.3 (71.4 to 90.9) ^c	.001 ^b
Primary End Point of Mean SPPB Functional Decline Score				
Unadjusted at baseline, mean (SD)	9.96 (1.53)	9.81 (1.60)	9.34 (1.57)	
Adjusted change (95% CI) at 6 mo	0.17 (-0.06 to 0.41)	0.16 (-0.08 to 0.40)	0.16 (-0.08 to 0.40)	.26 ^d
Adjusted change (95% CI) at 12 mo	0.38 (0.07 to 0.68)	0.10 (-0.21 to 0.41)	0.11 (-0.19 to 0.43)	
Secondary End Point of Prevention of Falls, Value (95% CI)				
Adjusted % of fallers by incidence of first fall				
At 0-6 mo	35.0 (24.3 to 47.5)	39.5 (28.1 to 52.0)	49.0 (36.9 to 61.2)	.26 ^b
At 7-12 mo	26.6 (17.3 to 38.6)	41.3 (29.8 to 53.9)	38.5 (27.4 to 50.9)	.17 ^b
At 0-12 mo	47.9 (35.8 to 60.3)	66.9 (54.4 to 77.5) ^c	66.1 (53.5 to 76.8) ^c	.048 ^b
Adjusted mean No. of falls				
At 0-6 mo	0.52 (0.26 to 0.79)	0.86 (0.50 to 1.12)	0.67 (0.40 to 0.93)	.19 ^b
At 7-12 mo	0.46 (0.20 to 0.72)	0.69 (0.43 to 0.95)	0.71 (0.45 to 0.97)	.31 ^b
At 0-12 mo	0.94 (0.60 to 1.29)	1.47 (1.13 to 1.82) ^c	1.24 (0.89 to 1.58)	.09 ^b

- ❑ Les 3 groupes (24.000UI vit.D, 24.000UI+calcifediol et 60.000UI) n'ont pas montré d'efficacité initiale par diminution du risque du déclin fonctionnel (p=0.26).
- ❑ L'incidence des chutes montre une élévation dans le groupe de 60.000UI (66.9%) et dans le groupe de 24 000 IU plus calcifediol (66.1%) en comparaison avec le 3^e groupe (p=0.048) ainsi qu'une élévation du nombre de chutes (p=0.09).

Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline

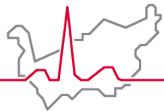


Hôpital du Valais
Spital Wallis

- ☐ Les hautes doses de vitamine D permettent d'atteindre plus rapidement un taux sérique de 30 ng/ml.
- ☐ Les hautes doses sont associées à des chutes plus élevées en incidence et en nombre. N

Comparées au traitement standard de 24'000 UI de vitamine D3, les deux hautes doses (+ calcifediol, 60'000 UI) ne donnent aucun bénéfice sur la prévention du déclin chez les seniors de 70 ans qui ont fait une 1^{ère} chute et le risque de chute est même plus élevé.

High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Yu Wei,^{1,*} Xue-bin Ji,^{1,*} Ya-wen Wang,^{1,*} Jing-xia Wang,² En-qin Yang,³ Zheng-cheng Wang,⁴ Yu-qi Sang,⁵ Zuo-mu Bi,⁶ Cui-ai Ren,⁷ Fang Zhou,⁸ Guo-qiang Liu,⁹ Jun Peng,^{1,10} and Ming Hou^{1,11}

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS BLOOD, 21 JANUARY 2016 • VOLUME 127, NUMBER 3

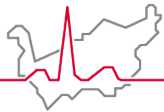
CME Article

❑ **Etude** randomisée et ouverte, menée en Chine, janv. 2011 à mai 2014 comparant efficacité et sécurité du traitement de la thrombopénie autoimmune, soit par dexaméthasone à haute dose soit par prednisone.

❑ **Réponse évaluée à J10 :**

- ✓ réponse complète (plaqu. $\geq 100\text{G/L}$ ou absence de saignement)
- ✓ réponse (plaqu. $30\text{-}100\text{G/L}$ ou 2 fois la base)
- ✓ non réponse (plaqu. $< 30\text{G/L}$ ou < 2 fois la base)
- ✓ réponse soutenue (plaqu. $> 30\text{G/L}$, 0 saignement ou 0 autre tt pdt 6 mois consécutifs post-réponse initiale).

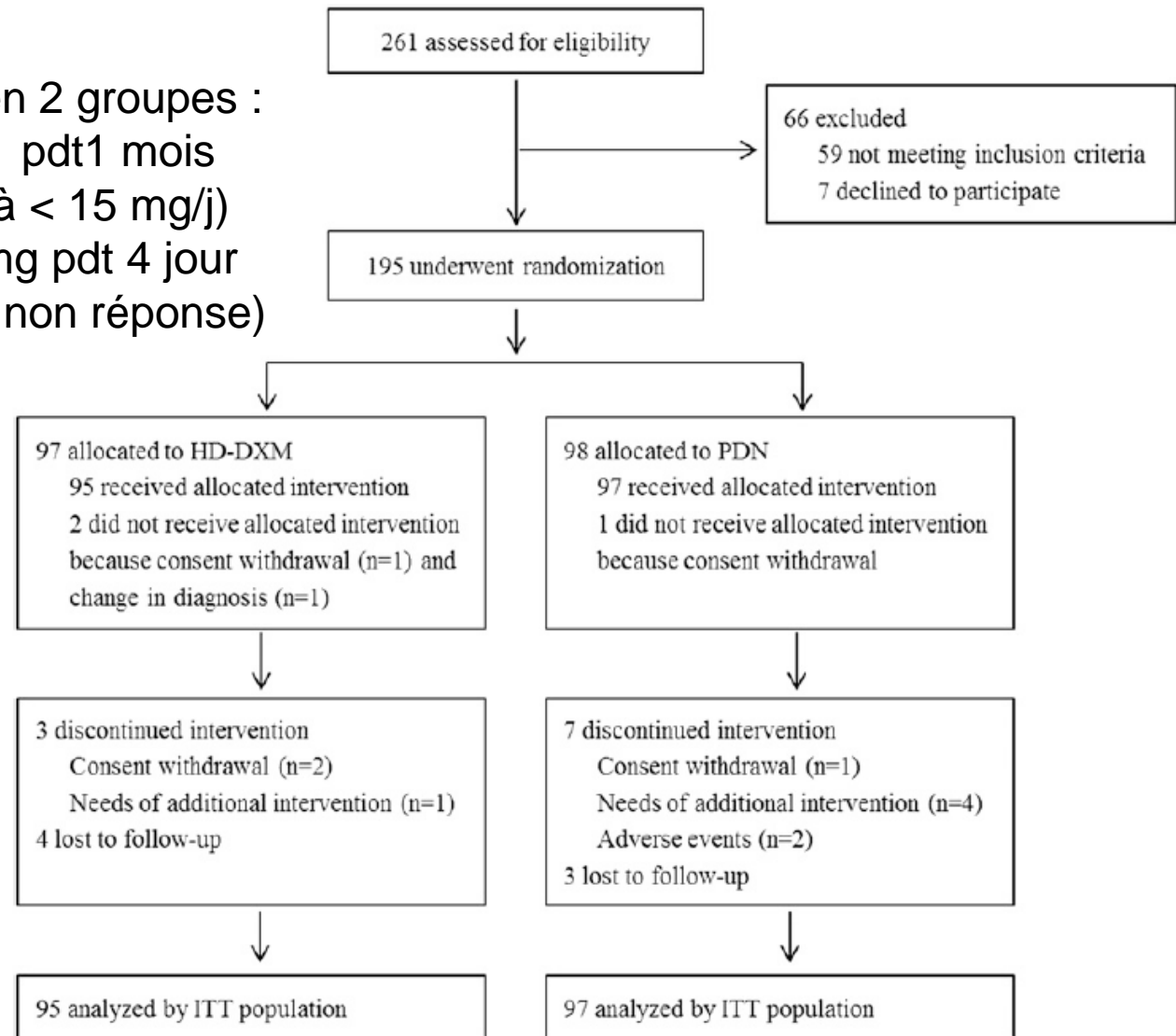
High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial



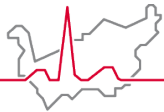
Hôpital du Valais
Spital Wallis

Inclusion de 195 pts en 2 groupes :

- Prednisone 1mg/kg/j pdt 1 mois (sevrage en 1 mois à < 15 mg/j)
- Dexaméthasone 40mg pdt 4 jour (2^e dose de 40x4j si non réponse)



High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Immune ThrombocytoPenia ITP

= thrombopénie auto-immune

❑ thrombopénie et saignements

❑ destruction plaquettes par autoAC, lyse cytotoxique par lympoT, mégacaryocytes immatures

❑ Groupes similaires

❑ Présence d'AC env. 1/2

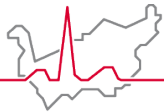
❑ La présence d'AC révélerait des plaquettes + basses et + de saignements (mais p non signif.)

Table 1. Patient demographics and baseline characteristics

	HD-DXM (n = 95)	PDN (n = 97)	P
Median age, y (range)	43 (18-73)	44 (18-75)	.473
Gender, n (%)	64 (67.4)	72 (74.2)	.342
Median platelet count, $\times 10^9/L$ (range)	7 (0-29)	8 (0-36)	.292
Median bleeding score*, score (range)	4 (0-13)	4 (0-12)	.836
Antiplatelet autoantibodies, n (%)			
Anti-GPIIb-IIIa positive only	22 (23.2)	19 (19.6)	.599
Anti-GPIb-IX positive only	12 (12.6)	11 (11.3)	.827
Double positive	18 (18.9)	20 (20.6)	.857
Double negative	43 (45.3)	47 (48.5)	.667

*Bleeding score was graded by an ITP-specific bleeding scale by Khellaf et al.¹⁰

High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial



Hôpital du Valais
Spital Wallis

La dexaméthasone a :

- ✓ Meilleur taux de réponse
50 vs 27% plaquettes > 100
- ✓ Temps de réponse plus court
3 vs 6 jours
- ✓ Réponse soutenue identique
- ✓ Moins d'épisode de saignement
12 vs 25 mais p 0.028

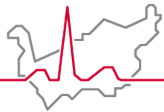
Table 2. Comparison of outcomes between the 2 arms

	HD-DXM (n = 95)	PDN (n = 97)	P	OR	95% CI
Overall response, n (%)	78 (82.1)	67 (69.1)	.044	2.054	1.042-4.050
CR, n (%)	48 (50.5)	26 (26.8)	.001	2.789	1.526-5.097
Median TTR, d (range)	3 (1-9)	6 (2-24)	<.001		
SR, n (%)	38 (40.0)	40 (41.2)	.884	0.950	0.534-1.690
Sustained CR, n (%)	26 (27.4)	17 (17.5)	.120	1.773	0.889-3.539
Additional therapy*, n					
HD-MP	2	3			
IVIg	15	14			
Splenectomy	5	8			
Rituximab	12	11			
Rh-TPO	9	8			
Vincristine	5	4			
Ciclosporin	4	4			
Azathioprine	5	3			
Herbs	0	2			

CR = plaquettes > 100 x10⁹ G/l

SR = réponse soutenue

High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial



Hôpital du Valais
Spital Wallis

La dexaméthasone a :

✓ Réponse soutenue identique

Le taux plus bas d'effets secondaires dans le groupe dexta est probablement lié au traitement plus court.

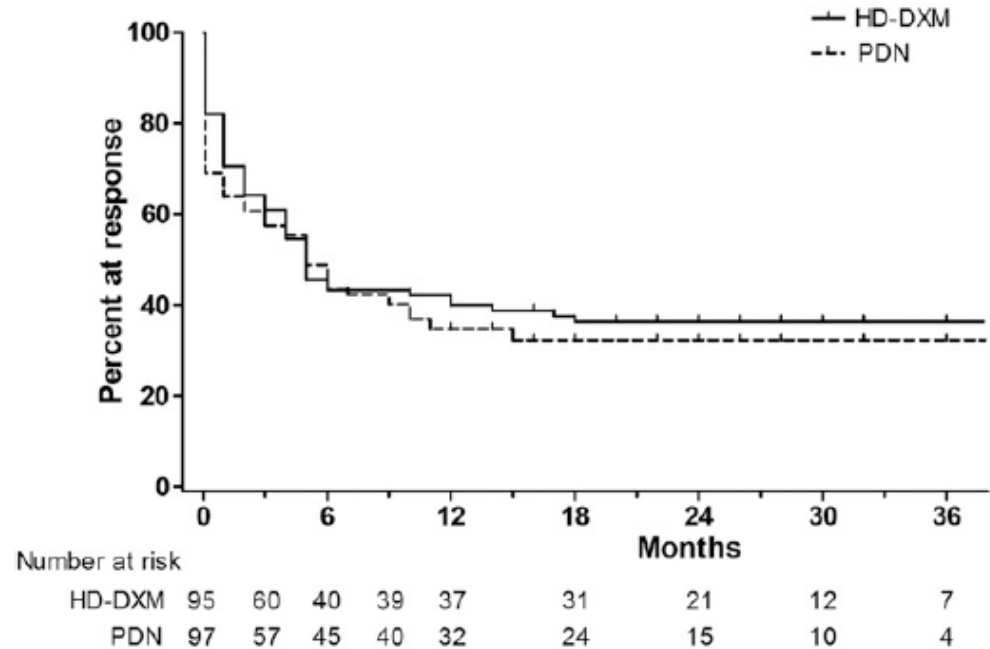
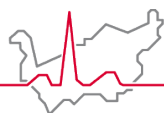


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of the duration of response. The Kaplan-Meier curve demonstrated comparable long-term outcomes between the 2 arms ($P = .522$).

Table 3. Duration of prednisone administration in the PDN arm

	N	Median duration, wk (range)
Overall	97	11 (2-161)
1-3 mo	59	
4-12 mo	30	
>12 mo	8	
Initial responders discontinuing prednisone*		
Within 3 mo of follow-up	25	8 (6-16)
4-6 mo of follow-up	9	23 (18-29)
7-12 mo of follow-up	7	43 (33-51)

High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial



Hôpital du Valais
Spital Wallis

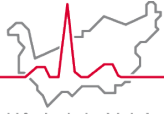
Effets secondaires sont connus

- ✓ + Fréquent sous PRED
- ✓ Probablement lié au tt + long
- ✓ Aucun décès pdt les 36 mois

Table 4. Adverse events during treatment

Adverse events, n (%)	HD-DXM		PDN	
	Total (n = 95)	≥60 y (n = 18)	Total (n = 97)	≥60 y (n = 20)
ALT	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arthralgia	0 (0)	0 (0)	2 (2.1)	1 (5.0)
Cushingoid appearance	0 (0)	0 (0)	13 (13.4)	2 (10.0)
Diarrhea	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)
Dizziness	2 (2.1)	1 (5.6)	5 (5.2)	2 (10.0)
Edema	0 (0)	0 (0)	4 (4.1)	2 (10.0)
Fatigue	1 (1.1)	0 (0)	4 (4.1)	1 (5.0)
Fever	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperglycemia	4 (4.2)	1 (5.6)	6 (6.2)	3 (15.0)
Hypertension	4 (4.2)	2 (11.1)	8 (8.2)	3 (15.0)
Infection	0 (0)	0 (0)	3 (3.1)	1 (5.0)
Insomnia	8 (8.4)	3 (16.7)	5 (5.2)	2 (10.0)
Mood disorders	7 (7.4)	2 (11.1)	4 (4.1)	1 (5.0)
Nausea	2 (2.1)	1 (5.6)	3 (3.1)	1 (5.0)
Palpitation	2 (2.1)	1 (5.6)	1 (1.0)	0 (0)
Peptic ulcer	2 (2.1)	0 (0)	5 (5.2)	1 (5.0)
Weight gain	0 (0)	0 (0)	10 (10.3)	3 (15.0)

High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial



Hôpital du Valais
Spital Wallis

- ❑ Le traitement avec dexamethasone (1 ou 2 cures) montre une plus grande incidence de réponse, temps de réponse plus court et moindre taux de saignement
- ❑ Plus faible taux d'effets secondaires probablement lié au traitement plus court.
- ❑ Réponse complète» initiale s'associe avec plus de réponse soutenue.
- ❑ La présence d'anticorps antiplaquettaires est un facteur pronostique négatif.

Le traitement de 1 ou 2 cures **dexamethasone** est plus effectif et rapide pour le traitement initiale de l'ITP avec une meilleure tolérance et un pronostic à long terme comparable au traitement conventionnel de **prednisone**.



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Merci pour votre attention

bon été