

Journal Club

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Lars C. Huber, Prof. Dr. med. Martin Krause

Wissenschaftliche Redaktion Swiss Medical Forum

Nocebo? Eine Frage des Designs

Im Setting von randomisiert-kontrollierten Studien führt das grundsätzliche Risiko, auch ein Placebo zu erhalten, möglicherweise zu einer geringeren Wirksamkeit bei Studienteilnehmenden in der Verum-Gruppe. Bewirkt die

Placebo-Option in diesem Kontext paradoxerweise also einen Nocebo-Effekt?

Ja – sagt diese systematische Übersicht, stellvertretend mit Studiendaten zur Krankheitsaktivität bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis. Analysiert wurden

insgesamt 40 Originalarbeiten zur Wirksamkeit der krankheitsmodifizierenden Aktivität von Antirheumatika. Verglichen wurden die Outcome-Daten von Medikamenten aus placebokontrollierten Studien mit den Resultaten derselben Therapie, wenn sie in Noninferioritätsstudien, das heisst mit zwei aktiven Behandlungsarmen getestet wurde. Aufeinander abgeglichen wurden das konkrete Studiendesign, die untersuchte Patientenpopulation, die Basismedikation und die Endpunkte. Das klinische Ansprechen bei Studien mit aktiven Behandlungsarmen war dabei durchwegs besser als die Effekte in den placebokontrollierten Arbeiten.

Das Therapieansprechen im Studiensetting wird demnach nicht nur durch die effektive Wirksamkeit einer Substanz, sondern eben auch durch positive und negative Erwartungen («expectation bias») bestimmt. Oder anders: Placebokontrollierte Studien unterschätzen die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie tendentiell – vorausgesetzt die Therapie wird im «richtigen Leben» (also ausserhalb einer Studie) mit der entsprechend positiven Erwartung und einer guten Adhärenz eingenommen.

Ann Rheum Dis. 2023,
doi.org/10.1136/ard-2022-223349.
Verfasst am 29.1.23_HU.

Fokus auf...

Antivirale Therapie gegen SARS-CoV-2 in der Praxis

- Die bestuntersuchte orale antivirale Substanz zur ambulanten Therapie gegen COVID-19 ist die Kombination Nirmatrelvir/Ritonavir*(N/R), die in der Schweiz seit Juni 2022 zugelassen ist.
- Die antivirale Wirkung entsteht durch Nirmatrelvir, das durch Protease-Hemmung den Replikationszyklus von SARS-CoV-2 unterbricht. Ritonavir hemmt den Abbau von Nirmatrelvir.
- N/R verhindert Hospitalisationen und Todesfälle bei Patientinnen und Patienten, die ein Risiko für eine schwer verlaufende SARS-CoV-2-Infektion haben [1, 2]: a) >75-Jährige, b) >60-Jährige, unvollständig geimpft, c) >60-Jährige mit Begleiterkrankungen, d) Immunsupprimierte.
- N/R wirkt nicht nur gegen die ursprüngliche Delta-Variante, sondern auch gegen Omicron-Varianten von SARS-CoV-2 [1].
- N/R sollte innerhalb von fünf Tagen nach Symptombeginn verabreicht werden. Ein Schnelltest zur COVID-Diagnose genügt.
- Die übliche Dosis beinhaltet morgens und abends je 3 Tabletten (2 Tabletten Nirmatrelvir à 150 mg + 1 Tablette Ritonavir à 100 mg), also täglich insgesamt 6 Tabletten. Bei Niereninsuffizienz wird die Nirmatrelvir-Dosis halbiert, das heisst täglich 4 Tabletten.
- Die Interaktionen mit >120 Medikamenten ist unbedingt zu beachten**. Diese können eventuell vermieden werden, wenn das entsprechende Medikament für die Dauer der N/R-Therapie unterbrochen wird.
- Die Therapie dauert fünf Tage. Ein Rückfall der Symptome danach mit Wiederanstieg der Viren ist beschrieben worden [3]. Die häufigste Nebenwirkung sind transiente Geschmacksstörungen.
- Andere orale antivirale Substanzen werden geprüft. Ein orales Remdesivir-Präparat (bisher nur parenteral) wurde bereits in Studien untersucht. Es scheint N/R nicht unterlegen zu sein [4].

* Paxlovid®

** www.covid19-druginteractions.org

1 Ann Intern Med. 2023, doi.org/10.7326/M22-2141.

2 N Engl J Med. 2022, doi.org/10.1056/NEJMoa2118542.

3 Nature. 2022, doi.org/10.1038/d41586-022-02121-z.

4 N Engl J Med. 2022, doi.org/10.1056/NEJMoa2208822.

Verfasst am 25.1.2023_MK (es bestehen keine Verbindungen zwischen MK und der Herstellerfirma von Paxlovid®).

Für Ärztinnen und Ärzte am Spital Management des Asthmas im Spital: Luft für Verbesserungen

Diese retrospektive Studie analysierte das Management («Guideline-Adhärenz») von Patientinnen und Patienten, die sich mit einer Asthma-Exazerbation auf der Notfallstation eines Schweizer Kantonsspitals vorstellten. Eingeschlossen wurden insgesamt 160 Personen (57,5% Frauen, mittleres Alter 50 Jahre) im Zeitraum von 2018–2019. Das Audit verglich das tatsächliche Management mit den Schweizer Richtlinien und internationalen Empfehlungen.

Verbesserungspotential wurde unter anderem bei der Einschätzung des Schweregrades

(«peak expiratory flow»-Messung: auch im kurzfristigen Verlauf!), der prompten Gabe von systemischen Steroiden (konkret: innerhalb der ersten Stunde nach Präsentation), der Austrittsmedikation (Verschreibung von inhalativen Kortikosteroiden [ICS] respektive Erhöhung der Dosis) und dem ambulanten Follow-up (Kontrolltermin, pneumologische Standortbestimmung) verortet.

Den Handlungsbedarf unterstreichen aber auch die folgenden Zahlen: Nicht einmal die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit vorbekanntem Asthma stand vor der Exazerbation unter einer ICS-Therapie, >20% waren aktive Raucher, gut 30% stellten sich bereits zum wiederholten Male mit einer Exazerbation im Spital vor. 35% mussten hospitalisiert werden! Dyspnoe war das Leitsymptom in 9/10 Fällen, ein expiratorisches «wheezing» fand sich aber nur bei gut 70% der Patientinnen und Patienten. Dieser Befund korreliert bekanntermassen schlecht mit dem Schweregrad der Obstruktion.

Erfreulich schliesslich: Knapp die Hälfte der Exazerbationen war infektiös getriggert, Antibiotika wurden korrekterweise aber nur in wenigen Fällen eingesetzt.

Respiration. 2023, doi.org/10.1159/000527268.
Verfasst am 26.1.23_HU.

Auch noch aufgefallen

Chronische Rückenschmerzen: Reduziert ein Stimulator den Schmerzmittelgebrauch?

Die Rückenmarkstimulation (RMS) ist eine alternative Methode zur Behandlung chronischer Rücken- und Beinschmerzen. Sie wird dann angewandt, wenn die medikamentösen und chirurgischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind. Durch die Stimulation des Rückenmarks wird der Schmerzimpuls zum Gehirn überlagert oder verändert, sodass die Schmerzwahrnehmung zentral unterdrückt wird. Doch kann der Stimulator den Gebrauch von Opioiden oder den Einsatz von Injektionen oder chirurgischen Eingriffen reduzieren?

Ein retrospektiver Vergleich von 1260 Patientinnen und Patienten mit RMS mit 6300 vergleichbaren Patientinnen und Patienten ohne RMS (1:5 «propensity match») zeigte in den ersten 12 Monaten, dass die RMS-Gruppe höhere Opioiddosen einnahm, aber weniger Steroidinjektionen, Radiofrequenzablationen oder Wirbelsäulenoperationen hatte. In Bezug auf diese vier Parameter bestand in den folgenden 12 Monaten kein Unterschied mehr. 18% aus der RMS-Gruppe erfuhren Stimulator-assoziierte Komplikationen und bei 22% musste der Stimulator revidiert oder wieder entfernt werden. Die Kosten

Das hat uns nicht gefreut



© Valeria Aksakova / Dreamstime

Schwarze Schokolade kann diversen Untersuchungen zufolge erhöhte Schwermetallwerte aufweisen.

Schwarze Schokolade gefährlich?

Schwarze Schokolade gilt weitem als «gesund», weil sie reich an Antioxidanzien und arm an Zucker ist.

Im Consumer Reports ist im Dezember 2022 eine Untersuchung veröffentlicht worden, die den Gehalt von zwei Schwermetallen, Blei und Cadmium, in 28 verschiedenen Schwarz-Schokolade-Produkten geprüft hat. Ausgehend von den in Kalifornien maximal erlaubten Mengen – 0,5 µg Blei und 4,1 µg Cadmium pro Tag –, wurde in 23 Schokoladen eine Überschreitung dieser Mengen von einem der zwei Schwermetalle entdeckt. In fünf Produkten waren beide Metalle erhöht. Und dies bei Genuss von nur 30 g («ein Reieli Schoggi»)!

Bereits 2016 fand eine Untersuchung der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH), dass Kakao aus Lateinamerika auffallend reichlich Cadmium enthält, und in Thailand warnte man etwas später vor hohem Bleigehalt. Das Thema ist keineswegs neu. Aufgrund weiterer Warnungen verpflichteten sich in der Folge mehrere Schokoladeproduzenten, bis 2025 diese Schwermetallproblematik aufzudecken.

Die Besonderheit dieser Schwermetalle ist, dass sie im Körper akkumulieren und nicht zu akuten, sondern zu chronischen Schäden führen. Blei verursacht hohen Blutdruck, Nierenschäden und bei Kindern Entwicklungsstörungen. Cadmium schädigt ebenfalls die Nieren, hemmt die Kalziumaufnahme (Osteoporose) und gilt als kancerogen.

Doch bevor wir schwarze Schokolade auf die schwarze Liste setzen: Nicht jede schwarze Schoggi enthält Schwermetalle in gefährlichen Konzentrationen. Und eben: lieber kein ganzes Reieli ...

Consumer Reports, 15.12.2022,
<https://www.consumerreports.org/health/food-safety/lead-and-cadmium-in-dark-chocolate-a8480295550>.

Verfasst am 31.1.2023_MK.

lagen bei den mit RMS Behandelten im ersten Jahr 39 000 US-Dollar höher.

Mit der Einschränkung des retrospektiven Vergleichs mit möglichen Bias mahnt uns diese Arbeit, bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenschmerzen die Indikation zur Stimulator-Implantation zurückhaltend zu stellen. Insbesondere sollten die Betroffenen orientiert werden, dass

die Schmerzmittel voraussichtlich nicht reduziert werden können und die Rate von Komplikationen durch den Stimulator selbst relativ hoch ist.

JAMA Neurol. 2023,
doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4166.
Verfasst am 31.1.2023_MK.