

Journal Club

Weekly Briefing

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

Wissenschaftliche Redaktion Swiss Medical Forum

Polymyalgia rheumatica

Sarilumab: steroidsparend, aber teuer

Sarilumab (Kevzara®) ist ein monoklonaler Antikörper, der den Interleukin-6-Rezeptor blockiert. In einer Firmen-gesponserten Studie erhielten 118 Personen mit Polymyalgia rheumatica, die beim Ausschleichen der Kortikosteroide (CS) ein Rezidiv erlitten, entweder subkutan 200 mg Sarilumab 2× monatlich (60) oder Placebo (58). Die CS wurden in beiden Gruppen schrittweise reduziert. Eine vollständige Remission in einem Jahr wurde bei 28% der Sarilumab- und 10% der Placebobehandelten erreicht. Die kumulative CS-Dosis betrug in der Sarilumabgruppe rund ½ im Vergleich zur Placebogruppe. Der steroidsparende Effekt von Sarilumab geht in 12–15% mit Diarrhoe, Neutropenie und Arthralgie einher und ist 30–50× teurer.

N Engl J Med. 2023, doi.org/10.1056/NEJMoa2303452.
Verfasst am 9.10.23_MK

Gewichtsreduktion

GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Die Nebenwirkungen (NW) von zwei Glucagon-like-Peptide-1-(GLP-1-)Rezeptor-Agonisten wurden bei 4757 adipösen Personen erfasst, die diese zur Gewichtsabnahme einsetzten. Grundsätzlich waren NW von Semaglutid und Liraglutid selten. Inzidenzen pro 1000 Personenjahre: 11,7 und 18,6 für biliäre Erkrankungen, 4,6 und 7,9 für Pankreatitis, 0 und 8,1 für Ileus, 9,1 und 7,3 für Gastroparese. Vergleich man das Risiko der GLP-1-Behandelten mit 654 Individuen, die zur Gewichtsreduktion Bupropion-Naltrexon (einen Nicht-GLP-1-Agonisten) einnahmen, war die Häufigkeit der biliären Erkrankungen vergleichbar. Die GLP-1-Risiken waren aber deutlich höher für eine Pankreatitis (9,1×), einen Ileus (4,2×) oder eine Gastroparese (3,7×).

JAMA. 2023, doi.org/10.1001/jama.2023.19574.
Verfasst am 8.10.23_MK

Diabetes mellitus Typ 1

Virostatika und endogene Insulinproduktion

Diabetes mellitus Typ 1 (DM1) ist charakterisiert durch den progressiven Verlust der Betazellen in den Pankreasinseln. Immer noch wird vermutet, dass Infektionen mit Coxsackie-B-Enteroviren bei der Entstehung eine entscheidende Rolle spielen. Mit zwei antiviralen Substanzen, Pleconaril und Ribavirin gleichzeitig, wurde bei 101 Kindern und Adoleszenten mit neu entdecktem DM1 untersucht, ob im Vergleich zu Placebo eine höhere residuale Insulinproduktion gerettet werden kann. Die duale Therapie erfolgte über sechs Monate. Nach diesen zeigte sich mittels C-Peptid-Messungen, dass die endogenen Insulinreserven in der antiviralen Therapiegruppe signifikant höher waren als in der Placebogruppe. Die antivirale Therapie wurde gut ertragen.

Nature Med. 2023, doi.org/10.1038/s41591-023-02576-1.
Verfasst am 10.10.23_MK

CME

Sinus pilonidalis

- Sinus pilonidalis (Sp), auch Steissbeinfistel, Sacraldermoid, ist eine chronisch verlaufende Entzündung des subkutanen Fettgewebes im Bereich der Rima ani. Die klinische Präsentation reicht vom asymptomatischen Fistelgang bis zum akuten Abszess.
- Geltende Theorie der Entstehung: Loose Haare perforieren in der Rima ani die intakte Haut durch die rollende Bewegung der Glutealmuskulatur. In der Folge kommt es zur Fremdkörperreaktion mit Fistelung.
- Die Inzidenz beträgt 25–50 Fälle/100 000 Personen /Jahr. Männer sind 4× so häufig

betroffen wie Frauen, das bevorzugte Alter beträgt 15–30 Jahre. Soldaten sind häufig betroffen. Schlechte Hygiene und langes Sitzen sind Risikofaktoren.

- Asymptomatische Fisteln werden konservativ behandelt. Langes Sitzen ist zu vermeiden und auf gute Hygiene ist zu achten. Eine ärztliche Kontrolle ist nur nötig, wenn sich Zeichen der Entzündung entwickeln.
- Symptome umfassen Schmerzen, Rötung, Schwellung im Bereich der Rima ani und Austritt von serös-eitriger Flüssigkeit aus Fisteln, die oft seitlich der Rima lokalisiert sind. Ein Abszess ist leicht zu erkennen. Grundsätzlich ist ein chirurgischer Eingriff indiziert.

- Ein Abszess wird gespalten und drainiert. Es wird empfohlen, die Wunde sekundär heilen zu lassen. Antibiotika werden gelegentlich zusätzlich eingesetzt. Leider entwickeln sich zuweilen Rezidive oder die Wunde heilt gar nicht zu. Raucherinnen und Raucher sind dabei besonders gefährdet.
- In 10–30% der Fälle entstehen Rezidive mit chronischem Verlauf. Es existieren zahlreiche chirurgische (Karydakia-Operation, «Limberg rhomboid flap», «Bascom cleft lift») sowie minimal invasive Methoden, um die chronischen Wunden inklusive Fistelgänge definitiv zu sanieren.

BMJ. 2023, doi.org/10.1136/bmj-2022-071511.
Verfasst am 10.10.23_MK

Spirometrie

Phänotypen und Risikofaktoren

Pathologische spirometrische Kurven werden in zwei grosse Schubladen eingeteilt: in ein obstruktives Muster, bei dem primär der Quotient von forcierter Erstsekundenkapazität zu forcierter Vitalkapazität (FEV1/FVC, Tiffeneau-Index) abnimmt, und einen restriktiven Phänotyp, bei dem beide dynamischen Lungenvolumina reduziert sind, der Quotient aber grundsätzlich (hoch)normal ausfällt.

Was sind die Risikofaktoren für die Entwicklung dieser lungenfunktionellen Phänotypen, wenn sie bereits im jungen respektive erst im mittleren Alter (<40 bzw. 40–60 Jahre) auftreten, und wie verändern sie sich über die Zeit? Diesen Fragen ist eine grosse europäische Populationsstudie nachgegangen. Dabei wurden klinische und spirometrische Daten von >3500 Probandinnen und Probanden analysiert und die Muster bei Baseline (1993) und im longitudinalen Verlauf zwanzig Jahre später (2013) verglichen. Die Mehrheit der Untersuchten ($n = 2293$, 65%) hatten einen normalen lungenfunktionellen Phänotyp – sie entwickelten zu keinem Zeitpunkt ein restriktives oder obstruktives Muster. Je rund 10% zeigten bereits bei Baseline eine Restriktion oder eine Obstruktion («young onset»). 15% hatten bei Baseline eine normale Lungenfunktion und entwickelten erst im Verlauf einen pathologischen Phänotyp («mid-adult onset»): 5% ein restriktives, 10% ein obstruktives Muster.

Als wichtigste Prädiktoren für die jeweiligen Phänotypen wurden identifiziert: Untergewicht während Kindheit und Jugendzeit für die Entwicklung einer Restriktion bei jungen Erwachsenen (relatives Risiko [RR] 2,43), Gewichtszunahme und Adipositas für eine Restriktion im mittleren Alter (RR 2,34), Asthma bronchiale für eine «young-onset»-Obstruktion (RR 6,94), aktiver Raucherstatus für eine Obstruktion im mittleren Alter (RR 2,32). Frühkindliche respiratorische Infekte waren sowohl mit gehäuftem Auftreten eines frühen restriktiven als auch eines obstruktiven Musters assoziiert (RR 1,48 bzw. 1,97).

Die hier identifizierten Risikofaktoren zeigen potentielle Ansatzpunkte in der Prävention lungenfunktioneller Pathologien auf. Das Spektrum erstreckt sich dabei von der physiologischen Entwicklung einer normalen Lungenfunktion in jungen Lebensjahren bis zum Verhindern einer frühzeitigen Abnahme der Lungenvolumina im mittleren Erwachsenenalter.

Thorax. 2023, doi.org/10.1136/thorax-2022-219696.
Verfasst am 11.10.23_HU

Statistik und Studiendesign



© Lukas / pexels.com

In gewissen Situationen braucht es methodische Alternativen zu randomisiert-placebo-kontrollierten Studien: zum Beispiel historische Kontrollen.

Historische Kontrollen

Neue Therapien müssen auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit geprüft werden. Dazu wird, wenn immer möglich, eine randomisierte, placebokontrollierte Studie («randomized controlled trial» [RCT]) durchgeführt – als Goldstandard der evidenzbasierten Medizin ist sie das favorisierte Studiendesign. In gewissen Situationen braucht es allerdings methodische Alternativen zu einer RCT: Ethisch nicht vertretbar ist die Durchführung einer RCT, wenn bereits eine wirksame Behandlung existiert. Auch bei fatal verlaufenden Krankheiten oder sehr vulnerablen Patientenpopulationen (z.B. Kindern) ist eine Randomisierung gegenüber Placebo selbst ohne etablierte Therapie kaum akzeptabel. Bei sehr seltenen Krankheiten («orphan diseases») schliesslich gestaltet sich die Patientenrekrutierung naturgemäss langwierig, was die numerische Grösse der jeweiligen Behandlungsarme und die statistische Power limitiert.

In diesen Situationen kann als methodisches Hilfsmittel eine «historische Kontrolle» herbeigezogen werden. Bei diesem statistischen Instrument kann es sich um Patientinnen und Patienten aus früheren klinischen Studien handeln, aber auch um Daten, die aus einem aktuellen klinischen Register gezogen werden, oder sogar um retrospektiv erhobene Informationen aus Krankengeschichten. In jedem Fall werden die Endpunkte der aktuellen Studie – in der Erkrankte mit einer neuen Therapie behandelt werden – mit den Resultaten der historischen Kontrollpatientinnen und -patienten verglichen.

Im Zusammenhang mit historischen Kontrollen gibt es allerdings zahlreiche systematische Fehlerquellen («Confounder»): diese betreffen unter anderem Unterschiede in den Behandlungsstandards (wenn etwa zwischenzeitlich neue Medikamente eingeführt wurden oder Anpassungen in Therapierichtlinien erfolgt sind). Auch die Krankheit selbst kann sich über die Zeit verändern und unterschiedlich schwer verlaufen (z.B. verschiedene virulente Coronavirus-Varianten). Zudem können sich Methodik und Design der aktuellen Studie relevant von der historisch durchgeführten Studie unterscheiden (Ein-/Ausschlusskriterien, Vorgaben zur Datenerfassung, Messen von Resultaten und Endpunkten usw.). Diese Limitationen gilt es im Einzelfall bei der Studieninterpretation entsprechend zu berücksichtigen.

JAMA. 2023, doi.org/10.1001/jama.2018.6360.
Verfasst am 11.10.23_HU