

Osteoarthritis

## Nahrungsergänzungsmittel verliert den Vergleich mit Plazebo

**In einer randomisierten doppelblinden Studie zeigten die Nahrungsergänzungsmittel Glucosamin und Chondroitin keine therapeutische Wirkung bei Patienten mit Osteoarthritis.**

Es ist eher die Ausnahme, dass die Wirksamkeit von Nahrungsergänzungsmitteln wissenschaftlich evaluiert wird. Der spanische Hersteller Tedec Meiji Farma wagte diesen Schritt und testete sein Präparat in einer Doppelblindstudie mit 164 Patienten, die an einer radiologisch bewiesenen Arthritis sowie mässigen bis mittelstarken Schmerzen litten. Prüfsubstanz war eine Kombination aus 1200 mg Chondroitinsulfat und 1500 mg Glucosaminsulfat.

Die Studie war auf ein Jahr angelegt, wurde aber nach sechs Monaten abgebrochen. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich in der Verumgruppe

nur eine sehr geringe Wirksamkeit auf die Schmerzintensität von 2,4 mm in der visuellen Analogskala (VAS) gezeigt. Deutlich besser schnitten die Plazebo-Patienten mit einer VAS-Veränderung von 20,5 mm ab. In der Intention-to-Treat-Analyse war Plazebo überlegen, in der Per-Protocol-Analyse waren die Ergebnisse in beiden Gruppen gleich.

Die Autoren vermuten, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen der Nahrungsergänzungsmittel dazu geführt hatten, dass die Patienten mehr Knieschmerzen wahrnahmen.

▼ WFR

Quelle: Roman-Blas JA, et al.; Combined Treatment with Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate shows no Superiority over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients with Knee Osteoarthritis. *Athritis & Rheumatology* 2017, Vol. 69, No.1, 77-85

Antibiotika-assoziierte Durchfälle bei Kindern

## Prophylaxe mit *Saccharomyces boulardii* wirksam?

**Wie weit eine prophylaktische Behandlung mit Probiotika gegen Antibiotika-assoziierte Durchfälle (AAD) wirksam ist, bleibt kontrovers. In einer multizentrischen randomisierten, kontrollierten Studie aus China wurde versucht, diese Frage weiter zu klären.**

Von 408 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis 3 Jahre, welche mit einem oder mehreren Antibiotika behandelt werden mussten, wurden zufällig 213 einer Prävention mit täglich 250 mg *Saccharomyces boulardii* zugeführt und 195 dienten als Kontrolle. Die Raten an Durchfällen wurden während der antibiotischen Therapie und 14 Tage nach Abschluss quantifiziert.

Unter Therapie traten Durchfälle in der Präventionsgruppe bei 10.3% auf, in der Kontrollgruppe bei 29.2% ( $p < 0.05$ ). Durchfälle waren bei Kindern unter 1 Jahr signifikant häufiger (25.1 vs. 13.4%,  $p < 0.05$ ), die Reduktion durch eine präventive Therapie war bei allen signifikant, aber bei den Kindern über 1 Jahr ausgeprägter (91 vs. 52%,  $p < 0.05$ ). Längere Therapiedauer und Kombinations-

therapien waren mit häufigeren Durchfällen assoziiert, aber der Grad an Risikoreduktion durch Prävention blieb vergleichbar. Innert 2 Wochen nach Absetzen traten neu Durchfälle bei 2.4% resp. 16.4% ( $p < 0.05$ ) auf und wurden sowohl bei Kindern unter 1 Jahr als auch über einem Jahr signifikant reduziert (um 82% und um 93%, beide  $p < 0.05$ ). Nebenwirkungen der präventiven Therapie wurden keine gefunden.

Die Autoren kommen zum Schluss, dass *Saccharomyces boulardii* wirksam und sicher ist zur Prävention von AAD bei Kindern bis zu 3 Jahren sowohl während wie bis zu 14 Tage nach antibiotischer Behandlung und deshalb als eines der Medikamente der Wahl zur Prävention der AAD sein kann.

▼ HKS

Quelle: A multicenter randomized controlled study of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and young children. Wan CM et al.: *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2017;55(5):349-354

Herzinfarkt nach gesicherter Influenza-Infektion

## Stellen akute Atemwegsinfekte ein Risiko für das Herz dar?

**Im Zusammenhang mit der aktuellen Grippewelle, bei welcher ein Grossteil der geimpften Bevölkerung nicht gegen den in der Saison 2017/2017 mit kumulativ 72% prävalenten Grippeerreger des Typs B Yamagata geschützt ist, bleibt die Frage der natürlichen Übertragung im Hinblick auf Massnahmen zur Prävention von primärer Wichtigkeit.**

Forscher der Universität Maryland haben im Umfeld eines Colleges von 142 Studenten mit einer gesicherten Influenzainfektion 218 gepaarte Proben eines nasopharyngealen (NP) Abstrichs und einer 30-minütigen Atemproben (grobe  $> 5\text{-}\mu\text{m}$  und feine  $\leq 5\text{-}\mu\text{m}$ -Fraktionen) an den Tagen 1 bis 3 nach Symptombeginn in Bezug auf virale RNA-Kopienzahl und Kultur von NP-Abstriche und feinen Aerosolen untersucht. Die mittleren RNA-Kopienzah-

len betragen  $3,8 \times 10^4/30$  Minuten in feinen,  $1,2 \times 10^4/30$  Minuten in groben Aerosolproben und  $8,2 \times 10^8$  pro NP-Tupfer. Virale RNA in feinen und groben Aerosolen waren positiv mit der Anzahl von Hustenstößen und negativ mit zunehmenden Tagen seit Beginn der Symptome assoziiert. Virale RNA in NP-Abstrichen war positiv mit Symptomen der oberen Atemwege und negativ mit dem Alter assoziiert, aber nicht signifikant mit viraler RNA in Aerosolen.

Diese Beobachtungen können in mehreren Hinsichten von Bedeutung sein: Es konnten gezeigt werden, dass Grippe-Infektionen getrennt voneinander die oberen und die unteren Atemwege betreffen können. Zudem gelang erstmalig der Nachweis, dass Menschen in der Lage sind, aus der Lunge stammende infektiöse Aerosolpartikel zu generieren, die so klein sind, dass sie in der Luft schweben und

ein Risiko für die Übertragung darstellen. Dass also Niesen unwichtig ist und dass Husten für die Aerosolbildung des Grippevirus nicht erforderlich ist. Diese Befunde stellen die Validität der aktuellen Empfehlungen zur Grippeverhütung in Frage und scheinen nahezuzeigen, dass sich symptomatische Personen in ihre Privaträume zurückziehen und Gesunde zu Epidemiezeiten Menschenansammlungen weitestgehend möglich meiden sollen. Zudem fanden sich Hinweise, dass vorgängige Grippeimpfungen mit erhöhter viraler Aerosolerzeugung assoziiert sind. Dies muss zuerst in weiteren Studien bestätigt werden, könnte aber künftige Impfempfehlungen beeinflussen.

▼ HKS

Quelle: Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community. Yan J. et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115:1081

Grippewelle Saison 2017/2018

## So bedeutend wie schon lange nicht mehr

**Im Zusammenhang mit der aktuellen Grippewelle, bei welcher ein Grossteil der geimpften Bevölkerung nicht gegen den in der Saison 2017/2017 mit kumulativ 72% prävalenten Grippeerreger des Typs B Yamagata geschützt ist, bleibt die Frage der natürlichen Übertragung im Hinblick auf Massnahmen zur Prävention von primärer Wichtigkeit.**

Forscher der Universität Maryland haben im Umfeld eines Colleges von 142 Studenten mit einer gesicherten Influenzainfektion 218 gepaarte Proben eines nasopharyngealen (NP) Abstrichs und einer 30-minütigen Atemproben (grobe  $>5\text{-}\mu\text{m}$  und feine  $\leq 5\text{-}\mu\text{m}$ -Fraktionen) an den Tagen 1 bis 3 nach Symptombeginn in Bezug auf virale RNA-Kopienzahl und Kultur von NP-Abstriche und feinen Aerosolen untersucht. Die mittleren RNA-Kopienzahlen betragen  $3,8 \times 10^4/30$  Minuten in feinen,  $1,2 \times 10^4/30$  Minuten in groben Aerosolproben und  $8,2 \times 10^8$  pro NP-Tupfer. Virale RNA in feinen und groben Aerosolen waren positiv mit der Anzahl von Hustenstößen und negativ mit zunehmenden Tagen seit Beginn der Symptome assoziiert. Virale RNA in NP-Abstrichen war positiv mit Symptomen der oberen Atemwege und negativ mit dem Alter assoziiert, aber nicht signifikant mit viraler RNA in Aerosolen.

Diese Beobachtungen können in mehreren Hinsichten von Bedeutung sein: Es konnten gezeigt werden, dass Grippe-Infektionen getrennt voneinander die oberen und die unteren Atemwege betreffen können. Zudem gelang erstmalig der Nachweis, dass Menschen in der Lage sind, aus der Lunge stammende infektiöse Aerosolpartikel zu generieren, die so klein sind, dass sie in der Luft schweben und ein Risiko für die Übertragung darstellen. Dass also Niesen unwichtig ist und dass Husten für die Aerosolbildung des Grippevirus nicht erforderlich ist. Diese Befunde stellen die Validität der aktuellen Empfehlungen zur Grippeverhütung in Frage und scheinen nahezuzeigen, dass sich symptomatische Personen in ihre Privaträume zurückziehen und Gesunde zu Epidemiezeiten Menschenansammlungen weitestgehend möglich meiden sollen. Zudem fanden sich Hinweise, dass vorgängige Grippeimpfungen mit erhöhter viraler Aerosolerzeugung assoziiert sind. Dies muss zuerst in weiteren Studien bestätigt werden, könnte aber künftige Impfempfehlungen beeinflussen.

▼ HKS

Quelle: Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community. Yan J. et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115:1081

Ärztliche Erwartungshaltung

## Nutzen überschätzt, Risiken unterschätzt

**Ärzte neigen dazu, den Nutzen medizinischer Massnahmen eher zu überschätzen und die Risiken zu unterschätzen. Bei Patienten ist das ähnlich.**

Die Autoren der vorliegenden Studie hatten 48 Studien analysiert, welche die Erwartungen von Ärzten bei medizinischen Massnahmen systematisch quantifizierten. In 20 Fällen ging es dabei um Therapien, in 20 Fällen um medizinische Bildgebung, und in 8 Fällen um Screening. 30 Studien untersuchten die Erwartungen bezüglich der Risiken, 9 Studien die Erwartungen bezüglich therapeutischer Effekte, und 6 Studien analysierten beides.

Der tatsächliche Nutzen einer Massnahme wurde in 7 von 22 Outcomes überschätzt und in 2 von 22 Outcomes unterschätzt. Die Risiken einer medizinischen Intervention wurden hingegen bezüglich 20 von 58 Parametern unterschätzt und bei 3 von 58 Parametern überschätzt. Korrekt gaben die Ärzte z.B. den Nutzen von Krebsscreening, Statinen oder ASS an. Die Nutzen von Antibiotika bei Atemwegsinfektionen oder des Neugeborenen-Screenings wurde überschätzt. Der Nutzen von Vitamin-K-Antagonisten wurde unterschätzt und ihre Risiken wurden überschätzt.

▼ WFR

Quelle: Hoffmann TC, Del Mar C; Clinicians' Expectations of the Benefits and Harms of Treatments, Screening, and Tests. A Systematic Review. JAMA Intern Med 2017; doi: 10.1001/jamainternmed.2016.8254

Randomisierte klinische Studien

## Je mehr Sponsoring, desto besser die Studienergebnisse?

**Randomisierte klinische Studien kommen häufiger zu positiven Ergebnissen, wenn zwischen Autoren und Herstellern finanzielle Verbindungen bestehen.**

Bei randomisierten klinischen Studien werden erhebliche Anstrengungen unternommen, um Faktoren auszuschalten, welche die Ergebnisse verzerren. Finanzielle Verflechtungen der Autoren hingegen werden nicht ausgeschlossen, sondern offengelegt. Reduziert dies das Risiko von Verzerrungen?

Schon in der Vergangenheit haben mehrere Studienergebnisse diese Frage verneint. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt nun eine neue grosse Untersuchung, welche 190 Publikationen analysiert hatte. 58% der Erstautoren gaben finanzielle Verbindungen mit den Herstellern der untersuchten Medikamente an, nur bei 42% der Erstautoren bestanden diese nicht.

Bei 76% der Studien, bei denen das Studienmedikament den primären Endpunkt erreichte, lagen potentielle Interessenkonflikte vor. Bei den Studien mit negativem Ausgang war dies nur zu 49%

der Fall. Nach multivariater Analyse berechneten die Autoren eine Odds Ratio von 3,5, dass finanzielle Verbindungen zu positiven Ergebnissen führten.

Diese Ergebnisse beweisen nicht, dass finanzielle Unterstützung zu Ergebnismanipulation führt. Es könnte auch sein, dass die Industrie bei vielversprechenden Medikamenten eher die Qualität der Studie mit Aufwandsentschädigungen sicherstellt.

Auch wurden Vortragshonorare, Reisekostenerstattungen, Beratungsleistungen, Aktienpakete sowie Patentbeteiligungen oder gar Festanstellung in der Herstellerfirma in einen Topf geworfen. Die drei letztgenannten Umstände motivieren den Untersucher aber sicher erheblich mehr, positive Ergebnisse zu generieren, als die Teilnahme an einem Kongress oder das Engagement für einen Fortbildungsvortrag.

▼ WFR

Quelle: Ahn R, et al.; Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study. BMJ 2017; 356; i6770

Adipöse Frauen

## Erfolgreiche Gewichtsreduktion senkt gynäkologisches Krebsrisiko deutlich

**Eine effektive Behandlung von deutlichem Übergewicht schützt Frauen vor der Entwicklung von Krebserkrankungen, insbesondere vor gynäkologischen Malignomen.**

In der sog. «prospective matched Swedish Obese Subjects» (SOS) Studie waren 1420 stark übergewichtige Frauen (BMI im Schnitt 38 kg/m<sup>2</sup>) einer bariatrischen Chirurgie unterzogen und anschliessend im Mittel 18,1 Jahre nachbeobachtet worden. Die Patientengruppe wurde verglichen mit «gemachten» Kontrollen – vergleichbaren Frauen, die eine konventionelle Behandlung ihrer Adi-

positas erhalten hatten. Zum Zeitpunkt der Operation waren die Frauen im Schnitt 37 Jahre alt gewesen.

Wie sich herausstellte, sank das Krebsrisiko der operierten Patienten im Vergleich zu Kontrollen um 29%. Das Risiko für gynäkologische Tumoren sank um 32%, dasjenige für Endometriumkarzinome um 44%. Die Risikoreduktion war umso grösser, je höher die Ausgangs-Insulin-Spiegel der Patienten waren.

▼ WFR

Quelle: Anveden A, et al.; Long-term incidence of female-specific cancer after bariatric surgery or usual care in Swedish Obese Subjects Study. Gynecologic Oncology 2017; Vo. 145, No 2, P. 224-229