

Statin-induzierte Muskelsymptome: nicht selten Nocebo-Effekt?

Herrett E, Williamson E, Brack K, et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ* 2021; 372: n135

Zusammengefasst und kommentiert von: Christoph Quack

Zusammenfassung:

Muskelschmerzen nach der Einnahme von Statinen sind ein häufiges Thema in der Sprechstunde, vor allem bei Therapiebeginn. Es stellt sich jeweils die Frage: Ist es ein Nocebo-Effekt, hervorgerufen durch eine ausführliche Aufklärung oder durch Berichte aus dem Umfeld und Medien? Oder ist es eine echte Myopathie? In der vorliegenden Studie sollte diese Frage geklärt werden, indem die Teilnehmenden nach dem Zufallsprinzip einer Abfolge von 6 Behandlungsperioden (jeweils zwei Monate) mit Atorvastatin (Sortis® u.a., 20 mg/Tag) oder Placebo zugeteilt wurden. Es handelte sich also um eine Serie von randomisierten, placebokontrollierten „n-of-1-Studien“. Sowohl die Teilnehmenden als auch die Studienverantwortlichen waren verblindet. Die Teilnehmenden wurden aus britischen Hausarztpraxen rekrutiert, weil sie über Muskelschmerzen nach Einnahme von Statinen berichtet hatten und die Therapie abbrechen wollten oder weil sie innerhalb der letzten drei Jahre eine Therapie mit Statinen wegen muskulären Beschwerden abge-

brochen hatten. Initial waren 200 Patientinnen und Patienten für die Studie vorgesehen; ihr Durchschnittsalter betrug 69 Jahre und 70 % hatten eine kardiovaskuläre Erkrankung. Aber nur von 151 Personen sind Daten von mindestens einer Statin- und einer Placebo-Periode vorhanden und nur 114 beteiligten sich an allen sechs Behandlungsperioden. Viele brachen die Studie aus den verschiedensten Gründen vorzeitig ab; unerträgliche Muskelschmerzen waren bei 18 Personen während einer Statin-Periode, bei 13 während einer Placebo-Periode für den Abbruch verantwortlich. Jeweils an den letzten sieben Tagen eines Therapieblocks wurden alle mittels Fragebogen oder telefonisch über die aufgetretenen Symptome befragt. Dabei wurde die Intensität von Muskelschmerzen auf einer visuellen Analogskala (VAS) als primärer Endpunkt erhoben. Der sekundäre Endpunkt wurde drei Monate nach Abschluss der Therapieblöcke mit der Frage ermittelt, ob jemand noch ein Statin einnahm, eine Wiedereinnahme plante oder die Einnahme ablehnte. Die Auswertung des

primären Endpunkts ergab, dass die Muskelschmerzen auf der VAS während der Einnahme des Statins (nicht-signifikant) weniger ausgeprägt waren als mit dem Placebo. Zwei Drittel der Patientinnen und Patienten, welche die Studie beendet haben, führten die Statintherapie danach wieder weiter.

Kommentar:

Der Erfolg dieser Studie zeigt sich daran, dass immerhin 74 der 114 Personen, welche die Studie zu Ende führten, wieder ein Statin einnahmen (oder dies planten). Warum so viele Teilnehmende die Studie abgebrochen haben, bleibt etwas diffus. Es ist aber anzunehmen, dass einige die verordnete Atorvastatin-Dosis tatsächlich nicht vertragen haben. Die Studienverantwortlichen propagieren n-of-1-Studienpakete für die Praxis mit verschiedenen Statinen und unterschiedlichen Dosen. Bis wir aber soweit sind, bieten sich das Pausieren oder der Wechsel eines Statins sowie die gemeinsame Beurteilung der vermeintlichen Nebenwirkungen als einfache Alternativen an.

Entwicklung von frühgeborenen Kindern nach 5 Jahren

Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ* 2021; 373: n741

Zusammengefasst und kommentiert von: Bettina Wortmann

Zusammenfassung:

In der französischen Kohortenstudie EPIPAGE-2 werden Kinder nachbeobachtet, die im Jahr 2011 vor der 35. Schwangerschaftswoche geboren wurden. Vergleiche mit der früheren Kohorte EPIPAGE und ein Bericht über die Entwicklung nach zwei Jahren wurden bereits publiziert [1, 2]. Nun liegen die Resultate

von 3083 ehemals Frühgeborenen im Alter von 5,5 Jahren vor. Untersucht wurde die motorische, sensorische, kognitive und psychologische Entwicklung. Daneben wurden der Einsatz von schulischen und außerschulischen entwicklungsfördernden Massnahmen und die elterlichen Sorgen erhoben. Bei 28 % der extrem früh (in der 24. bis 26.

Schwangerschaftswoche) Geborenen fanden sich schwere oder moderate neurologische Entwicklungsstörungen; bei Kindern, die in der 27. bis 31. Woche geboren wurden, war dies bei 19 % der Fall und bei späteren Frühgeburten (32. bis 34. Woche) immer noch bei 12 %. Eine Einschulung war unabhängig vom Grad der Einschränkungen zu fast 100 %

gegeben; eine Schulassistentin kam bei 27 %, 14 % bzw. 7 % zum Einsatz. Die Hälfte der extrem früh Geborenen benötigte mindestens eine Förderungsmassnahme wie Physiotherapie oder Logopädie. Bei nicht so früh Geborenen war dies bei einem Drittel, bzw. einem Viertel notwendig. Sehr häufig äusserten sich die Eltern besorgt über Verhaltensauffälligkeiten, dies auch bei Kindern

mit nur leichten neurologischen Störungen.

Kommentar:

Die Überlebenschancen von frühgeborenen Kindern steigen dank medizinischer Fortschritte immer weiter an. Die vorliegende Studie zeigt aber auf, dass bei vielen dieser Kinder mit Entwicklungsauffälligkeiten zu rechnen ist.

Literatur

1. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 230-8
2. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ* 2017; 358: j3448

Teilzeitarbeit im Spital und Mortalität

Kato H, Jena AB, Figueroa JF, Tsugawa Y. Association between physician part-time clinical work and patient outcomes. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 1461-9

Zusammengefasst und kommentiert von: Markus Häusermann

Zusammenfassung:

Anhand der Versicherungs-Abrechnungsdaten von 392.797 internistischen Notfallhospitalisationen bei über 65-jährigen Personen untersuchten die Studienverantwortlichen, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen den Arbeitspenssen der verantwortlichen Spitalärztinnen und -ärzte und der Anzahl Todesfälle und Rehospitalisierungen innert 30 Tagen. Die obigen Endpunkte wurden den einzelnen behandelnden Ärztinnen und Ärzten zugeordnet, deren Arbeitspenssen zur Auswertung in vier gleich grosse Quartile eingeteilt worden waren. Die aufgrund der Hospitalisations-Diagnosen „erwartete“ 30-Tage-Sterblichkeit betrug 9,8 bis 10,0 % und war für alle vier Gruppen gleich. Tatsächlich starben aber im untersten Quartil (im Mittel 57,6 Arbeitstage jährlich) 10,5 %, im zweiten Quartil (98,5 Arbeitstage) 10,0 % und im dritten und im vierten Quartil (130,8 bzw. 163,3 Arbeitstage) 9,5 bzw. 9,6 % der Erkrankten. Diese statistisch signifikante inverse „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ zwischen den ärztlichen Arbeitspenssen und der Mortalität bestand unabhängig von Geschlecht und Alter der Ärztinnen und Ärzte

und unabhängig von Grösse und universitärem Status der Spitäler. Die Anzahl Rehospitalisationen (gut 15 %) war für alle vier Arbeitspenssen-Quartile gleich. Die Autorinnen und Autoren schliessen aus den Daten, dass die Behandlungsqualität im Spital mit kleineren ärztlichen Arbeitspenssen schlechter wird. Als mögliche Gründe führen sie folgende Überlegungen an:

- für Teilzeitarbeitende ist es schwieriger, mit den neuesten Erkenntnissen Schritt zu halten;
- klinische Fähigkeiten und das Wissen werden weniger trainiert;
- Teilzeitarbeitende kennen die anderen Teammitglieder weniger gut;
- viele Teilzeitarbeitende müssen möglicherweise erhebliche ausserklinische Aufgaben wie z.B. Forschung oder Verwaltungsarbeit bewältigen;
- Ärztinnen und Ärzte mit weniger klinischem Wissen entscheiden sich möglicherweise eher für eine Teilzeittätigkeit.

Kommentar:

In der Chirurgie ist es etabliert, dass die Behandlungsergebnisse einer bestimmten Operation umso besser sind, je häufiger sie jemand durch-

führt; offenbar scheint das auch in der inneren Medizin so zu sein. Bei einer ärztlichen Betreuung durch wechselnde Teilzeitarbeitende sind die Kontinuität der Behandlung und die Herstellung einer tragfähigen Beziehung erschwert, und die ärztliche Verantwortung ist aufgeteilt. So erscheint es plausibel, dass mehr Fehler passieren können. Der eingeladene Kommentator zur Studie [1] rechnet vor, dass die 1 % höhere Mortalität bei teilzeitarbeitenden Ärztinnen und Ärzten USA-weit Tausende vermeidbare Todesfälle bedeuten würde; er zweifelt aber an der Generalisierbarkeit der vorliegenden Studienresultate, weil gemäss diesen nur die Mortalität, nicht aber die Rehospitalisationsrate mit kleineren ärztlichen Teilzeitpenssen ansteigen soll. Lässt sich das Fazit dieser gut gemachten Studie auf unsere Schweizer Verhältnisse übertragen? So oder so sollte sie allen Spitalverantwortlichen zu denken geben.

Literatur

1. Goodwin JS. Outcomes of care by hospitalists: Do their schedules matter? *JAMA Intern Med* 2021; 181: 1469-70