

24. Journal Club

Regen

Ketamine and depression: a narrative review

(Corrigan, A., & Pickering, G. (2019). Ketamine and depression: a narrative review. *Drug design, development and therapy*, 13, 3051.)

Review basierend auf 2 Cochrane Reviews, 14 Metaanalysen und 15 Trials, in denen 1.) Ketamin mit und ohne herkömmliche Antidepressiva als Therapie für Depressionen oder Bipolare Störung gegen Placebo oder herkömmliche Antidepressiva getestet wurden oder 2.) Ketamin als Adjuvans bei der Elektrokonvulsionstherapie (ECT) eingesetzt wurde. Die Studien zu 2.) sind weniger interessant.

Ketamin, eigentlich als **Narkosemittel** (KKK - Kinder, Katzen, Katastrophen) und als Adjuvans im Rahmen der **Schmerztherapie** auf der Intensivstation, ist seit einiger Zeit als Mittel zur **Behandlung von Depressionen** im Gespräch. Mittlerweile gibt es einige bessere Studien und ein Ketamin-Nasenspray ist in den USA seit letztem Jahr zur Behandlung von behandlungsresistenten Depressionen zugelassen. In der Notaufnahme scheint Ketamin hilfreich zu sein bei Patient*innen mit **Suizidideationen**, da der antidepressive Effekt sofort (Maximum nach 24 Stunden) einsetzt. Ein Problem bei der Anwendung stellt die geringe Dauer des Effekts dar: Der **Effekt** hält in der Regel **maximal 2 Wochen** an. Trotz zahlreicher Studien sind die Belege für die Effektivität weiterhin schwach.

Als abhängige Variable diente in den Studien eine Reduktion in üblichen Depressionsschwere-Scores wie die Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS), die Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) oder das Beck Depression Inventory (BDI) und die Rate der Responder (definiert als Score unterhalb eines definierten Cut-Off-Werts nach Treatment).

In einigen Studien wurde eine **Ketamin-Infusion (0.5 mg/kg)** über einen Zeitraum von ca. **45 Minuten** gegeben. Ein klinischer Effekt wurde schon nach einer Infusion beobachtet, in zahlreichen Studien wurden mehrere Infusionen über einen längeren Zeitraum (mehrere Wochen) gegeben, insbesondere um die Dauer des Effekts zu erhöhen. Ob auch eine geringere Dosis wirksam ist und welches Zeitintervall notwendig ist, ist derzeit unklar.

Auch die Effektivität von **oralen Gabe** von Ketamin wurde in zwei Studien belegt mit einer Dosis von 25 mg zweimal täglich über sechs Wochen bzw. 1 mg/kg jeden zweiten Tag über 3 Wochen bei einer Bioverfügbarkeit von 17% bis 30%. In RCTs konnte eine Effektivität von über zwei Wochen täglich **nasal** appliziertem Ketamin zusätzlich zu einem oralen Antidepressivum beobachtet werden. Die Bioverfügbarkeit beträgt hier schätzungsweise 45%. Der Effekt hielt insgesamt mindestens 8 Wochen an, ohne erneute Gabe von Ketamin.

Während Ketamin in der Anästhesie und Intensivmedizin selten über einen längeren Zeitraum angewendet wird, nehmen Menschen mit Depression häufig Antidepressiva über einen sehr langen Zeitraum, oft lebenslang. Die Langzeitnebenwirkungen sind derzeit nicht abzuschätzen. Dennoch könnte Ketamin eine **Alternative zu ECT** und anderen invasiven Verfahren sein, die wir auch als Allgemeinärzte anwenden können.

Fazit:

Off-Label Reservemedikament, das wir uns kaum zu geben trauen werden. Bei besonderen Umständen aber eventuell eine Option.

Fazit Regen:

Für Hausärzte alleine wegen des Aufwandes (45min) kaum umzusetzen. Bei akut suizidalen Patienten zur Überbrückung möglicherweise in der Klinik sinnvoll.

Physical Therapy versus Glucocorticoid Injection for Osteoarthritis of the Knee

Gail D. Deyle, D.Sc., Chris S. Allen, D.Sc. et al. N Engl J Med 2020;382:1420-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1905877

Hintergrund: Sowohl eine Physiotherapie (PT) als auch eine intraartikuläre Kortisoninjektion (KI) haben sich in der Behandlung einer Kniearthrose bewährt. Ob ein Unterschied zwischen der Kurz- und Langzeitergebnisse bzgl. Schmerzen und Gelenkfunktion zwischen den beiden Therapien besteht musste noch untersucht werden.

Methode: Eine randomisierte Studie wurde bei den Angehörigen der US Bundeswehr durchgeführt, wo der Unterschied zw. PT und KI untersucht wurde. Die Patienten mit ein- oder zweiseitiger Kniearthrose wurden 1:1 randomisiert. Das Primärergebnis bestand aus dem WOMAC Index (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) nach einem Jahr (0-240 Punkte, wo eine höhere Punktzahl einen schlechteren Zustand abgebildet hat – Schmerzen, Funktionseinschränkung, Gelenksteifigkeit). Das sekundäre Ergebnis ergab sich aus der Gesamtpunktzahl aus dem Alternate Step Test, dem Timed up and go-Test und dem „Global Rating of Change“ Skala nach 1 Jahr.

Ergebnis: 156 Patienten wurden rekrutiert, mittleres Alter: 56 Jahre, in jeder Gruppe 78 Patienten. Die Ausgangsparameter waren in den beiden Gruppen ähnlich (Schmerzen, Funktionseinschränkung). Das mittlere WOMAC Ausgangsscore war 108.8 ± 47.1 in der KI-Gruppe und 107.1 ± 42.4 in der PT-Gruppe. Nach 1 Jahr betragen diese 55.8 ± 53.8 (KI) und 37.0 ± 30.7 (PT) (mean between-group difference, 18.8 points; 95% confidence interval, 5.0 to 32.6). Bei dem sekundären Outcome waren ähnliche Ergebnisse zu verzeichnen. Ein Patient kollabierte während der Injektion. Die Kosten waren in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Konklusion: Patienten mit Kniearthrose, die PT erhalten haben, hatten weniger Schmerzen und bessere Gelenkfunktion nach 1 Jahr im Vergleich zu denen die intraartikuläre KI erhielten.

(ClinicalTrials.gov number, NCT01427153.)

((zur Info:

*Der **WOMAC-Score** beinhaltet 24 Fragen und ist in der Lage, die Auswirkungen von Osteoarthritis des Hüft- und/oder Kniegelenks hinsichtlich dreier Subskalen zu beurteilen: Schmerz – 5 Fragen, Steifigkeit – 2 Fragen, Physische Funktion – 17 Fragen (jeweils 10 P/Frage, höhere Punktzahl – mehr Beschwerden)*

*Beim **Timed up and go-Test** muss der Untersuchte vom Stuhl aufstehen, 3 m in seinem normalen tempo hinterlegen, umdrehen und sich wieder hinsetzen. (über 12 Sek. vermehrtes Sturzrisiko)*

*Beim **Alternate Step Test** wird eine laterale Stabilität untersucht. Der Untersuchte muss 8mal mit abwechselndem Fuß auf eine 19 cm hohe und 40 cm tiefe Treppe auftreten (über 10 Sek. vermehrtes Sturzrisiko)*

***Global Rating of Change (GRC) Skala:** die Beurteilung des Gesundheitszustandes erfolgt durch den Patienten selbst. Eine Verbesserung oder Verschlechterung mit der Zeit wird auf einer Skala ausgedrückt (z.B. -7 bis +7))))*

Fazit:

Schön, dass wir so bewusst die nichtmedikamentöse Behandlung intensiv empfehlen können. Man muss als Ärztin am Ball bleiben und den Patienten immer wieder motivieren. Patienten brauchen dazu eine „Geschichte“, die lautet, dass man so eine Prothese verhindern kann.

Fazit Regen:

Kortison intraartikulär eigentlich nur bei aktivierter Arthrose kurzfristig, keine langfristige Therapie.

Knieschonende Sportarten (Radfahren, Fitness-Studio), regelmäßige Übungen zum Aufbau der Kniemuskulatur. Physiotherapie muss konsequent selber durchgeführt werden.

Tipp des Orthopäden: E-Bike kaufen lassen und nutzen lassen (nachfragen).

Die Motivation durch Therapeuten und Ärzte ist wichtig. Es sollte in den Alltag gut integrierbar sein .

Soziale Isolation erhöht das Risiko einer Krankenhauseinweisung wegen Atemwegserkrankungen bei Älteren

Ärzteblatt 5/2020; University College London in der Zeitschrift *Thorax*

Social isolation and loneliness as risk factors for hospital admissions for respiratory disease among older adults, Feifei Bu, Keir Philip, Daisy Fancourt

London – Soziale Isolation ist mit einem erhöhten Risiko einer Krankenhauseinweisung wegen Atemwegserkrankungen bei älteren Erwachsenen verbunden. Das berichten Wissenschaftler des University College London in der Zeitschrift *Thorax* (DOI [10.1136/thoraxjnl-2019-214445](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214445)).

Krankenhauseinweisungen aufgrund von Atemwegserkrankungen sind laut den Autoren in den vergangenen Jahren in Großbritannien 3 Mal so schnell gestiegen wie die Einweisungen aus anderen Gründen und betreffen unverhältnismäßig stark die sozial Schwachen in der Gesellschaft, einschließlich älterer Erwachsener.

Für ihre Studie analysierten die Forscher Krankenhausaufzeichnungen und Todesfall-statistiken von 4.478 Personen, die an der English Longitudinal Study on Ageing (ELSA), einer landesweit repräsentativen Langzeitstudie älterer Erwachsener, teilnahmen.

Die soziale Isolation wurde daran gemessen, ob diese Person allein lebte oder nicht (häusliche Isolation), wie viel sozialen Kontakt sie zu Freunden und Familie hatte (soziale Isolation) und wie viel soziales Engagement sie hatte, einschließlich ehrenamtlicher Arbeit, kultureller Aktivitäten und Engagement in Gemeinschaftsgruppen.

Die Einsamkeit wurde anhand einer validierten Skala gemessen. Die Wissenschaftler bezogen auch Informationen über weitere potentielle Einflussfaktoren ein. Dazu gehörten unter anderem das Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Bildung, Haushalts-einkommen, gesundheitliche Grundbedingungen und Lebensweise, zum Beispiel Rauchen und körperliche Aktivität.

Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 9,5 Jahre. Etwa jeder zehnte (11 %) der Studienteilnehmer wurde wegen einer Atemwegs-erkrankung ins Krankenhaus eingeliefert.

Laut der Studie waren Alleinleben und geringes soziales Engagement mit einem erhöhten Risiko von 32 % beziehungsweise 24 % für eine Krankenhauseinweisung wegen Atemwegserkrankungen verbunden. Dies war laut den Forschern unabhängig von anderen potenziell einflussreichen Faktoren, wie allgemeine Gesundheit und Lebensstil.

Die Autoren weisen darauf hin, dass es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, die als solche keine Ursachen klärt. Sie merken aber an, dass ihre Ergebnisse mit denen anderer Studien übereinstimmen, die soziale Isolation und Einsamkeit mit einem schlechteren Gesundheitszustand in Verbindung bringen.

Fazit:

Das dürfte eigentlich bei allen Erkrankungen der Fall sein, nicht nur bei Atemwegserkrankungen. Vielleicht sollten wir diese Patienten durch Vermeidungspflege oder durch Sozialdienste betreuen zu lassen.

Fazit Regen:

Das ließe sich vermeiden, wenn wir Krankenhausvermeidungspflege verordnen können (aber soroft). Geht bis zu vier Wochen (mit Pflege und Hauswirtschaft).

Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses

Abstract

Background

Fibre is promoted as part of a healthy dietary pattern and in diabetes management. We have considered the role of high-fibre diets on mortality and increasing fibre intake on glycaemic control and other cardiometabolic risk factors of adults with prediabetes or diabetes.

Methods and findings

We conducted a systematic review of published literature to identify prospective studies or controlled trials that have examined the effects of a higher fibre intake without additional dietary or other lifestyle modification in adults with prediabetes, gestational diabetes, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. Meta-analyses were undertaken to determine the effects of higher fibre intake on all-cause and cardiovascular mortality and increasing fibre intake on glycaemic control and a range of cardiometabolic risk factors. For trials, meta regression analyses identified further variables that influenced the pooled findings. Dose response testing was undertaken; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) protocols were followed to assess the quality of evidence. Two multicountry cohorts of 8,300 adults with type 1 or type 2 diabetes followed on average for 8.8 years and 42 trials including 1,789 adults with prediabetes, type 1, or type 2 diabetes were identified. Prospective cohort data indicate an absolute reduction of 14 fewer deaths (95% confidence interval (CI) 4–19) per 1,000 participants over the study duration, when comparing a daily dietary fibre intake of 35 g with the average intake of 19 g, with a clear dose response relationship apparent. Increased fibre intakes reduced glycated haemoglobin (HbA1c; mean difference [MD] –2.00 mmol/mol, 95% CI –3.30 to –0.71 from 33 trials), fasting plasma glucose (MD –0.56 mmol/L, 95% CI –0.73 to –0.38 from 34 trials), insulin (standardised mean difference [SMD] –2.03, 95% CI –2.92 to –1.13 from 19 trials), homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA IR; MD –1.24 mg/dL, 95% CI –1.72 to –0.76 from 9 trials), total cholesterol (MD –0.34 mmol/L, 95% CI –0.46 to –0.22 from 27 trials), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (MD –0.17 mmol/L, 95% CI –0.27 to –0.08 from 21 trials), triglycerides (MD –0.16 mmol/L, 95% CI –0.23 to –0.09 from 28 trials), body weight (MD –0.56 kg, 95% CI –0.98 to –0.13 from 18 trials), Body Mass Index (BMI; MD –0.36, 95% CI –0.55 to –0.16 from 14 trials), and C-reactive protein (SMD –2.80, 95% CI –4.52 to –1.09 from 7 trials) when compared with lower fibre diets. All trial analyses were subject to high heterogeneity. Key variables beyond increasing fibre intake were the fibre intake at baseline, the global region where the trials were conducted, and participant inclusion criteria other than diabetes type. Potential limitations were the lack of prospective cohort data in non-European countries and the lack of long-term (12 months or greater) controlled trials of increasing fibre intakes in adults with diabetes.

Conclusions

Higher-fibre diets are an important component of diabetes management, resulting in improvements in measures of glycaemic control, blood lipids, body weight, and inflammation, as well as a reduction in premature mortality. These benefits were not confined to any fibre type or to any type of diabetes and were apparent across the range of intakes, although greater improvements in glycaemic control were observed for those moving from low to moderate or high intakes. Based on these findings, increasing daily fibre intake by 15 g or to 35 g might be a reasonable target that would be expected to reduce risk of premature mortality in adults with diabetes.

Gegenüberstellung von Tagesspeiseplänen und Ballaststoffgehalt je nach LM-Auswahl

Tagesspeiseplan mit 35 g Ballaststoffe		Tagesspeiseplan ohne LM mit hohem Ballaststoffgehalt	
	Ballaststoffgehalt in g		Ballaststoffgehalt in g
Frühstück:			
Kaffee			
Milch			
75 g Vollkornbrot	10,50	2 Semmeln	3,79
Butter			
30 g Schnittkäse mager		statt VK Brot	
150 g Joghurt		und Müsli	
25 g Müslimischung o Zucker	2,00		
50 g Heidelbeeren	2,50		
gemischter Salat	0,90	Salat	0,9
15g Sonnenblumenkerne	0,90	ohne Kerne	
Hühnerfilet natur	0,30	2 x Huhn	0,6
100 g Vollkornreis gekocht	0,81	Reis poliert	0,5
gem. Gemüse	3,00	ohne Gemüse	
Topfenchreme mit Orange	2,20	Topfenchreme ohne Obst	
Kichererbsensalat (100 g)	9,50	AE: keine Hülsenfrüchte, nur:	
Schinken		Schinken und Käse	
60g Vollkornweckerl	6,00	Butter	
Butter		75 g	
Tee		Schwarzbrot	3,54
Ballaststoffzufuhr/Tag	38,61	Ballaststoffzufuhr/Tag	9,33

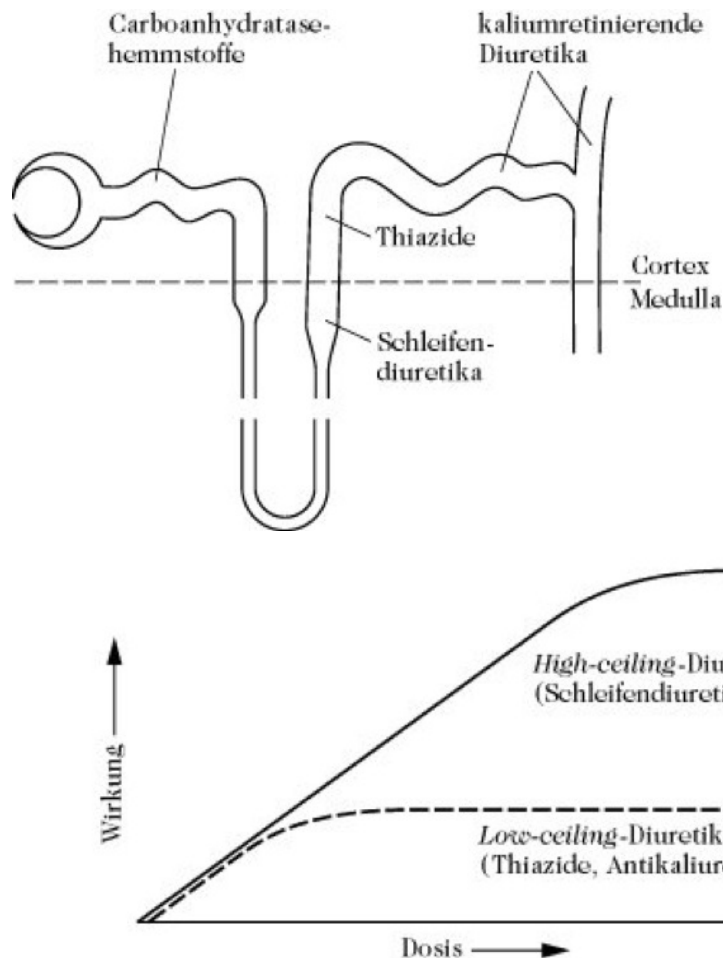
Fazit:

Wir sollten in der Praxis kurze Incentives setzen, die den Patienten helfen, in ihrem gewohnten täglichen Leben Ernährung ohne großen Aufwand zu modifizieren. Ballaststoffe sind hier eine wichtige Hilfe. Dafür sollten wir gute Beispiele haben und weitergeben.

Fazit:

Haferflockentage in der Woche einrichten. Und kleine Veränderungen im gewohnten täglichen Leben initiieren.

Sequenzielle Nephronblockade



<https://www.spektrum.de/lexikon/ernaehrung/diuretika/2216>

- Seit 1985 bekanntes pharmakologisches Konzept bei diuretikaresistenter Wasserretention im distalen Tubulus
 - übliche Schleifendiuretikum-Monotherapie gelegentlich trotz intravenöser Gabe und hoher Dosierung frustan
 - Sog. Diuretikaresistenz der Schleifendiuretika (frühdistales Tubulus) bedingt durch kompensatorische Rückresorption von Natrium und Wasser im spätdistalen Abschnitt
 - Die Rückresorptionsquote wird beim Einsatz eines Schleifendiuretikums tendenziell vergrößert
 - Thiazide und MRA hemmen die Rückresorption gerade im spätdistalen Tubulus
 - Die kombinierte Blockierung heißt sequenziell (lateinisch: sequens = folgend), weil sie schrittweise im distalen Tubulus erfolgt
 - potenzierte Hypokaliämie von MRA kompensiert
 - Mögliche Hyperkaliämie von MRA bei NI wieder von Schleifendiuretikum (Torasemid) + Thiazid (Xipamid) kompensiert
- https://dosing.de/popup_niere.php?monoid=695
https://dosing.de/popup_niere.php?monoid=935
https://dosing.de/popup_niere.php?monoid=632
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/78327/Arzneimitteltherapie-bei-Patienten-mit-chronischem-Nierenversagen>
- Einzelne Diuretika müssen soweit niedrigdosiert bleiben
 - Niedrige Dosen der Kombination wirksamer und zugleich nebenwirkungsärmer
 - Engmaschige Labor- und RR-Kontrollen erforderlich als die hochdosierte Monotherapie

Quellen:

<https://www.aerzteblatt.de/archiv/5687>

<https://www.aerzteblatt.de/archiv/11868/Bei-Diuretika-Resistenz-empfohlen-Sequentielle-Nephronblockade>

<https://www.cfrjournal.com/articles/HF-drugs-titrating-diuretics-chronic>

https://www.fortbildung.usz.ch/pdf/FS2017/2017-04-06_lunch-symposium.pdf

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109710036442>

Fazit:

Niedrige Dosen der Kombination sind wirksamer und zugleich nebenwirkungsärmer. Wir sollten diese gut überlegt einsetzen anstelle von hochdosierter Monotherapie, gerade bei Problempatienten.

Fazit Regen:

Wenn Schleifendiuretikum alleine nicht wirkt, geben wir Xipamid niedrig dazu. Falls auch das nicht hilft, wird eine stationäre Einweisung kaum zu vermeiden ist. Eher langsam die Diuretikadosis erhöhen (sanfte Diurese).