

# 54. Journal Club

Mittwoch, 26.10.2022 um 19.00 Uhr

**Altersabhängige Wirksamkeit von Nirmatrelvir hinsichtlich des Auftretens schwerer Verläufe von COVID-19 während der Omikron-Welle [CME]**

**Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis**

**Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death**

**Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence**

## **Altersabhängige Wirksamkeit von Nirmatrelvir hinsichtlich des Auftretens schwerer Verläufe von COVID-19 während der Omikron-Welle [CME]**

<https://der-arzneimittelbrief.com/artikel/2022/altersabhaengige-wirksamkeit-von-nirmatrelvir-hinsichtlich-des-auftretens-schwerer-verlaeufe-von-covid-19-waehrend-der-omikron-welle-cme>

Wir hatten im Februar 2022 bereits über Paxlovid®, einen mit Ritonavir „geboosterten“ Proteaseinhibitor (Nirmatrelvir) berichtet. Er reduzierte in einer damals noch nicht publizierten klinischen Studie bei nicht hospitalisierten, ungeimpften Patienten mit COVID-19 – noch ohne schwere Symptome, aber mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf der Infektion – nach Einnahme über 5 Tage (300 mg Nirmatrelvir zweimal täglich plus 100 mg Ritonavir zweimal täglich) das Risiko für eine Behandlung im Krankenhaus und tödlichen Verlauf [1]. Inzwischen sind die Ergebnisse dieser randomisierten, kontrollierten klinischen Studie (RCT; Nirmatrelvir plus Ritonavir versus Placebo) an 2.246 randomisierten, symptomatischen und nicht geimpften Patienten publiziert und auch graphisch dargestellt bzw. interpretiert worden [2].

Aktuell wurden jetzt im N. Engl. J. Med. Ergebnisse einer weiteren klinischen Studie zu Paxlovid® an insgesamt 3902 Patienten publiziert, die alle Mitglieder des „Clalit Health Services“ (CHS; israelischer Gesundheitsdienstleister) im Alter von  $\geq 40$  Jahren waren [3]. Voraussetzungen für den Einschluss in diese retrospektive Kohortenbeobachtungsstudie waren eine bestätigte Infektion mit SARS-CoV-2, die außerhalb des Krankenhauses erfolgte Diagnose von COVID-19 sowie die Einschätzung, dass es sich um

Patienten mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 handelte. Außerdem mussten sie für eine Behandlung mit Nirmatrelvir plus Ritonavir in Betracht kommen. Insgesamt 109.254 Patienten von 1.165.902 CHS-Mitgliedern erfüllten die zuvor genannten Kriterien, von denen 3.902 Nirmatrelvir (4%) erhielten (3). Das mittlere Alter der Studienpatienten betrug 60 Jahre; 39% der Patienten waren 65 Jahre alt oder jünger, und 60% waren Frauen. Als häufigste (relevante) Begleiterkrankungen wurden Adipositas, arterielle Hypertonie und Diabetes angegeben. Bei 78% der Patienten bestand eine Immunität durch zuvor erfolgte Impfung gegen SARS-CoV-2, Infektion mit SARS-CoV-2 oder beides (3).

Während die zuvor genannte, für die Zulassung von Paxlovid® relevante Studie während der Delta-Welle durchgeführt wurde (2), rekrutierte die israelische Studie Patienten ab Anfang Januar 2022 während der Omikron-Welle, da zu diesem Zeitpunkt von den „National Institutes of Health“ (NIH) darauf hingewiesen wurde, dass Ergebnisse zur Wirksamkeit von Nirmatrelvir nach Infektion mit der Omikron-Variante noch fehlten. In vitro Untersuchungen hatten allerdings bereits auch eine Hemmung dieser Variante durch Nirmatrelvir gezeigt (3).

Aufgrund des eindeutigen Zusammenhangs zwischen den beiden ausgewerteten Altersgruppen (40-64 Jahre bzw.  $\geq 65$  Jahre) wurden die Ergebnisse zur Wirksamkeit der antiviralen Therapie mit Paxlovid® für diese Altersgruppen separat ausgewertet (3). Bei den Patienten  $\geq 65$  Jahre erfolgte eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bei 11 behandelten Patienten (14,7 Fälle pro 100.000 Personentage) und bei 766 nicht behandelten Patienten (58,9 Fälle pro 100.000 Personentage). Die entsprechenden Zahlen für die 66.433 Patienten im Alter zwischen 40 und 64 Jahre hinsichtlich einer Hospitalisierung infolge von COVID-19 waren 7 behandelte Patienten (15,2 Fälle pro 100.000 Personentage) und 327 unbehandelte Patienten (15,8 Fälle pro 100.000 Personentage). Subgruppenanalysen ergaben – nicht überraschend –, dass in erster Linie Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren von einer medikamentösen Therapie mit Paxlovid® profitierten, da sie nicht im Krankenhaus behandelt werden mussten bzw. nicht an COVID-19 starben (3). Dieser positive Effekt war unabhängig davon, ob bereits eine Immunität gegen SARS-CoV-2 (infolge Impfung oder Infektion mit SARS-CoV-2) bestand. Ein eindeutiger Nutzen der antiviralen Therapie konnte für die Gruppe der jüngeren Patienten im Alter von 40-64 Jahren jedoch nicht gezeigt werden, und zwar weder in Bezug auf eine Hospitalisierung noch Tod nach Infektion mit SARS-CoV-2.

Ein Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit von Paxlovid® fand sich zuvor bereits in Subgruppenanalysen der EPIC-HR-Studie (2), wobei die Hospitalisierungsrate infolge von COVID-19 allerdings in der israelischen Studie mit dominierender Omikron-Variante deutlich niedriger war als während der Delta-Welle (3). Eine gründliche Auswertung der Nebenwirkungen bzw. Sicherheit von Paxlovid® erfolgte in dieser israelischen Studie nicht und die Autoren betonen deshalb zu Recht, dass sowohl die kurzfristige als auch langfristige Sicherheit von Paxlovid® unter „real-world“ Bedingungen unbedingt weiter untersucht werden sollte (3).

Im August 2022 sind u.a. vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG), dem deutschen ExpertInnenrat zum Einsatz antiviraler Medikamente gegen COVID-19, der Kassenärztlichen

Vereinigung und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Stellungnahmen zum Einsatz von Paxlovid® und Informationen (z.B. Gebrauchs- und Fachinformation) online zur Verfügung gestellt worden [4], [5], [6]). Sinnvoll sind sicher die Empfehlungen in der 12. Stellungnahme des deutschen ExpertInnenrats zum Einsatz antiviraler Medikamente gegen COVID-19 und die Ratschläge hinsichtlich der Verbesserung der Information, Kommunikation und Applikation dieser Medikamente (4). Viele hat jedoch die Ankündigung des Bundesministeriums für Gesundheit überrascht und auch irritiert, dass für den Aufwand im Zusammenhang mit der Abgabe von Paxlovid® Ärztinnen und Ärzte eine Vergütung bis Ende September in Höhe von 15 € je abgegebener Packung erhalten sollen [7], [8]. Ob dieser finanzielle Anreiz eine rationale Verordnung von Paxlovid® verbessern wird, muss allerdings bezweifelt werden.

### **Fazit**

Bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren mit COVID-19 und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf konnten in einer retrospektiven Kohortenbeobachtungsstudie aus Israel sowohl die Hospitalisierungs- als auch die Sterblichkeitsrate während der Omikron-Welle durch eine Behandlung mit Paxlovid® signifikant gesenkt werden. Dagegen war bei jüngeren Patienten im Alter zwischen 40 und 64 Jahren ein Nutzen der frühzeitigen Gabe von Paxlovid® nicht erkennbar. Bei der Verordnung von Paxlovid® müssen diese Ergebnisse hinsichtlich der altersabhängigen Wirksamkeit, dem beträchtlichen Interaktionspotenzial von Ritonavir (vgl. 1, 4), aber auch aufgrund des inzwischen bekannten „Rebound-Phänomens“ (nach Absetzen von Paxlovid® stärkere Symptome als nach Infektion mit SARS-CoV-2; [9]) sicher beachtet und eine patientenindividuelle Entscheidung getroffen werden.

### **Fazit:**

Das Medikament scheint hilfreich für besonders gefährdete Patientengruppen zu sein. Es ist kompliziert in der Indikation, der Verordnung und der Anwendung. Das sollte uns nicht schrecken.

Die absolute RR ist mit einer NNT von 322 (Tod) und 56 (Hospitalisierung) verbunden. Man sollte also eine Auswahl der mit besonders hohem Ausgangsrisiko treffen, die man behandelt.

# Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis

Tiago V Pereira et al, BMJ 2022; 378:e069722

## Zusammenfassung

Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Viskosupplementation bei Schmerzen und Funktion bei Patienten mit Kniearthrose.

## Design

Systematischer Review und Meta-Analyse randomisierter Studien.

## Datenquellen

Die Datenbanken Medline, Embase und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) wurden von Anfang an bis zum 11. September 2021 durchsucht. Unveröffentlichte Studien wurden in der grauen Literatur und in Studienregistern identifiziert.

## Zulassungskriterien für die Studienauswahl

Randomisierte Studien zum Vergleich von Viskosupplementation mit Placebo oder keiner Intervention zur Behandlung von Kniearthrose.

## Hauptergebnisse

Der primäre Endpunkt war die Schmerzintensität. Sekundäre Endpunkte waren die Funktion und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Schmerz und Funktion wurden als standardisierte Mittelwertunterschiede (SMDs) analysiert. Der vordefinierte minimale klinisch bedeutsame Unterschied zwischen den Gruppen betrug -0,37 SMD. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden als relative Risiken ausgewertet.

## Methoden

Zwei Gutachter extrahierten unabhängig voneinander relevante Daten und bewerteten das Verzerrungsrisiko der Studien mit dem Cochrane Risk of Bias Tool. Die vordefinierte Hauptanalyse stützte sich nur auf große, placebokontrollierte Studien mit  $\geq 100$  Teilnehmern pro Gruppe. Die zusammenfassenden Ergebnisse wurden mithilfe eines Meta-Analyse-Modells mit zufälligen Effekten ermittelt. Außerdem wurden eine kumulative Meta-Analyse und eine sequenzielle Analyse der Studien mit einem Modell für zufällige Effekte durchgeführt.

## Ergebnisse

169 Studien lieferten Daten zu 21 163 randomisierten Teilnehmern. Für Schmerz und Funktion wurden Hinweise auf kleine Studieneffekte und Publikationsverzerrungen festgestellt (Egger-Tests mit  $P < 0,001$  und asymmetrische Funnel Plots). Vierundzwanzig große, placebokontrollierte Studien (8997 randomisierte Teilnehmer), die in die Hauptanalyse der Schmerzen einbezogen wurden, zeigten, dass die Viskosupplementierung mit einer geringen Verringerung der Schmerzintensität im Vergleich zu Placebo verbunden war (SMD -0,08, 95 % Konfidenzintervall -0,15 bis -0,02), wobei die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls den minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Gruppen ausschloss. Dieser Effekt entspricht einem Unterschied in den Schmerzwerten von -2,0 mm (95 %-Konfidenzintervall -3,8 bis -0,5 mm) auf einer 100-mm-Analogskala. Die sequenzielle Analyse der Schmerzstudien ergab, dass es seit 2009 schlüssige Beweise für die klinische Gleichwertigkeit zwischen Viskosupplementation und Placebo gibt. Ähnliche Schlussfolgerungen wurden für die

Funktion gezogen. Auf der Grundlage von 15 großen, placebokontrollierten Studien mit 6462 randomisierten Teilnehmern war die Viskosupplementation mit einem statistisch signifikant höheren Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse verbunden als Placebo (relatives Risiko 1,49, 95 % Konfidenzintervall 1,12 bis 1,98).

### **Schlussfolgerung**

Starke schlüssige Beweise deuten darauf hin, dass die Viskosupplementation im Vergleich zu Placebo zu einer geringen Verringerung der Kniearthroseschmerzen führt, aber der Unterschied ist geringer als der minimale klinisch wichtige Unterschied zwischen den Gruppen. Starke schlüssige Beweise deuten darauf hin, dass die Viskosupplementation im Vergleich zu Placebo auch mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse verbunden ist. Die Ergebnisse sprechen nicht für eine breite Anwendung der Viskosupplementation bei der Behandlung von Kniearthrose.

## **Fazit:**

Offensichtlich ist der Placebo-Effekt sehr hoch. Und die Auswahl des Präparates. Auch das Angebot als IGEL macht die Beratung nicht frei von Partialinteressen. Wahrscheinlich muss man die Patienten, denen man es anbietet, klug auswählen und ein passendes Präparat anbieten. Der Effekt scheint nur temporär sein.

## **Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death**

M. Bretthauer, M. Løberg, P. Wieszczy, M. Kalager, L. Emilsson, K. Garborg, M. Rupinski, E. Dekker, M. Spaander, M. Bugajski, Ø. Holme, A.G. Zauber, N.D. Pilonis, A. Mroz, E.J. Kuipers, J. Shi, M.A. Hernán, H.-O. Adami, J. Regula, G. Hoff, and M.F. Kaminski, for the NordICC Study Group\*

N Engl J Med. 2022 Oct 9. doi: 10.1056/NEJMoa2208375.

### **ABSTRACT**

#### **BACKGROUND**

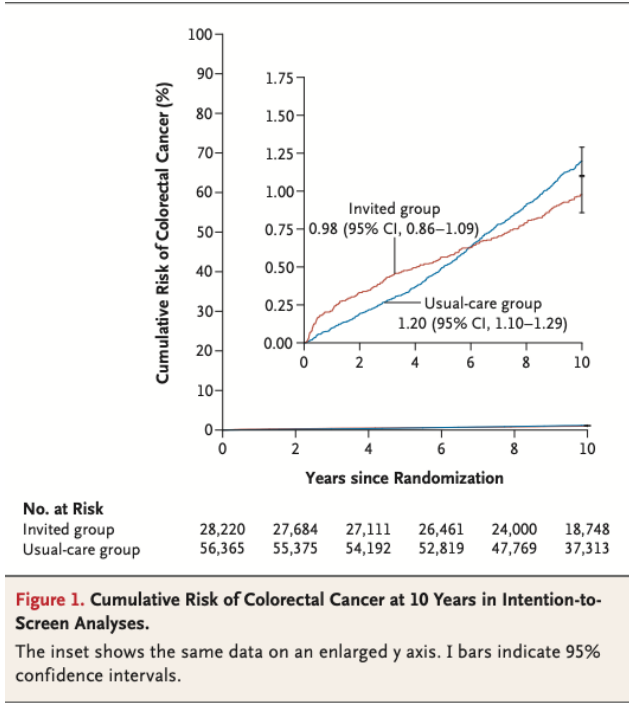
Although colonoscopy is widely used as a screening test to detect colorectal cancer, its effect on the risks of colorectal cancer and related death is unclear.

#### **METHODS**

We performed a pragmatic, randomized trial involving presumptively healthy men and women 55 to 64 years of age drawn from population registries in Poland, Norway, Sweden, and the Netherlands between 2009 and 2014. The participants were randomly assigned in a 1:2 ratio to either receive an invitation to undergo a single screening colonoscopy (the invited group) or to receive no invitation or screening (the usual-care group). The primary end points were the risks of colorectal cancer and related death, and the secondary end point was death from any cause.

#### **RESULTS**

Follow-up data were available for 84,585 participants in Poland, Norway, and Sweden — 28,220 in the invited group, 11,843 of whom (42.0%) underwent screening, and 56,365 in the usual-care group. A total of 15 participants had major bleeding after polyp removal. No perforations or screening-related deaths occurred within 30 days after colonoscopy. During a median follow-up of 10 years, 259 cases of colorectal cancer were diagnosed in the invited group as compared with 622 cases in the usual-care group. In intention-to-screen analyses, the risk of colorectal cancer at 10 years was 0.98% in the invited group and 1.20% in the usual-care group, a risk reduction of 18% (risk ratio, 0.82; 95% confidence interval [CI], 0.70 to 0.93). The risk of death from colorectal cancer was 0.28% in the invited group and 0.31% in the usual-care group (risk ratio, 0.90; 95% CI, 0.64 to 1.16). The number needed to invite to undergo screening to prevent one case of colorectal cancer was 455 (95% CI, 270 to 1429). The risk of death from any cause was 11.03% in the invited group and 11.04% in the usual-care group (risk ratio, 0.99; 95% CI, 0.96 to 1.04).



**Figure 1. Cumulative Risk of Colorectal Cancer at 10 Years in Intention-to-Screen Analyses.**  
 The inset shows the same data on an enlarged y axis. I bars indicate 95% confidence intervals.

**CONCLUSIONS**

In this randomized trial, the risk of colorectal cancer at 10 years was lower among participants who were invited to undergo screening colonoscopy than among those who were assigned to no screening. (Funded by the Research Council of Norway and others; NordICC ClinicalTrials.gov number, NCT00883792.)

**Fazit:**

Der Effekt der Coloskopie zur Reduktion der Mortalität an Darmkrebs ist überschaubar, hinsichtlich der Gesamtmortalität gibt es keine Veränderung. Mit dieser Studie kann es uns leichter fallen, zu akzeptieren, dass ein Patient eben nicht zur Früherkennung gehen mag.

## Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence

[Ther Adv Drug Saf.](#) 2018 Jun; 9(6): 297–308., PMID: [29854391](#)

[Matthew P. Rochester](#), [Allison M. Kane](#), [Sunny Anne Linnebur](#), and [Danielle R. Fixen](#)

### Abstract

Antidepressants are widely used medications for a range of medical conditions such as mood disorders and chronic pain in older adults. A vast body of evidence exists concerning the risks of QT interval prolongation associated with these agents and healthcare providers should critically evaluate the potential for QT prolongation when selecting antidepressant agents. Long QT syndrome is a disorder of myocardial repolarization that manifests as a prolonged QT interval on an electrocardiogram (ECG) and has been demonstrated to increase with age. The objective of this review is to present and evaluate existing literature regarding the risk of QT prolongation in older adults, age 60 years and older, and discuss the implications for clinical practice. A PubMed search was conducted to identify studies evaluating the QT prolonging effects of antidepressant medications and publications were chosen based on pertinent criteria. Depending on the antidepressant agent and patient-specific factors, clinicians should assess and monitor electrolytes and ECGs to evaluate the risks and benefits for older adults receiving agents known to prolong the QT interval.

**Keywords:** antidepressants, antidepressive agents, elderly, long QT syndrome, long QT syndrome/chemically induced, older adults, QT prolongation, QTc interval

### Fazit:

- Antidepressiva können eine QTc-Zeit-Verlängerung machen. Mit zunehmendem Alter steigt dieses Risiko weiter an. In den eingeschlossenen Studien war das Risiko für Trizyklische Antidepressiva und Citalopram am größten. Keine Signifikanz konnte für die alleinige Gabe von SSRI und SNRIs festgestellt werden.
- RF: Weiblich, älter wie 65, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesämie), weitere QT-verlängerte Medikamente, Vorerkrankungen (zb Hypertonus, Diabetes, Schlaganfall)
- Hier: QTc-Zeit definiert als Verlängerung wenn mind. 450ms bei Männern und 460ms bei Frauen.