



Kritisches Lesen wissenschaftlicher Literatur - Ergebnisse finden, beurteilen und in die Praxis integrieren

Eva Grill

Wenn Sie diesen Kurs hinter sich haben, sollten Sie ...

- ▶ Wissen, wo Evidenz zu finden ist
- ▶ Die methodische Qualität von Publikationen beurteilen können
- ▶ Typische Fallstricke kennen
- ▶ Einen Überblick über statistische Begriffe haben und keine Angst (mehr) vor Zahlen haben

▶ 2

Januar 2011

Warum sollte ich wissenschaftliche Literatur lesen?

- ▶ Weil dort das, was ich wissen muss, steht
- ▶ Weil Sekundärliteratur und „graue“ Literatur ungenau, irreführend und manipulativ sein kann

▶ 3

Januar 2011

Sie sind hier: [DAZ.online Umfrage](#)

Aktuelle Umfrage zu Paracetamol

In einem Gastkommentar in *DAZ 2010*, Nr. 49, S. 42-43, mit dem provozierenden Titel „Paracetamol: Ein Wolf im Schafspelz läuft frei herum!“ hat der Erlanger Pharmakologe Prof. Dr. Dr. Kay Brune festgestellt, dass es an der Zeit sei, Paracetamol vom Markt zu nehmen oder ihm wenigstens das Prädikat rezeptfrei zu entziehen. Begründet hat er dies unter anderem mit neuen Studien, die auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und besondere Risiken bei Anwendung in der Schwangerschaft hindeuten. Der Bundesverband der Arzneimittelhersteller (BAH), teilt diese Auffassung nicht und erklärt in einer Stellungnahme in *DAZ 2010*, Nr. 50, S. 69, warum diese von Brune angeführten Studien seiner Meinung nach keine neue Risikoeinstufung rechtfertigen.

Paracetamol – ein Wolf im Schafspelz?

Frage: Wie ist Ihre Meinung?

- Die Risiken von Paracetamol werden überbewertet, eine Rezeptpflicht ist in keiner Weise gerechtfertigt. Die Begrenzung der Packungsgröße muss rückgängig gemacht werden.
- Die erfolgte Unterstellung von Packungen mit mehr als 10 g Paracetamol unter die Verschreibungspflicht reicht aus, um eventuellen Missbrauch zu verhindern und potenzielle Risiken zu minimieren.
- Um Missbrauch zu verhindern und Risiken zu minimieren, muss Paracetamol vollständig der Verschreibungspflicht unterstellt werden.
- Paracetamol ist eine obsoleete Substanz. Sie muss vom Markt genommen werden.

▶

Die Argumente ...

- ▶ Welche sieben „Wölfe im Schafspelz“ hat der Erlanger Pharmakologe identifiziert? Welche davon halten Sie für besonders relevant? Warum?



▶ 5

Januar 2011

Fazit

Ist der Wolf im Schafspelz endlich als Wolf enttarnt, dürfen wir ihn nicht mehr frei herumlaufen lassen. Die bisher nicht bekannten Nebenwirkungen und Risiken des Paracetamols sollten Anlass sein zu überlegen, ob der rezeptfreie Zugriff auf Paracetamol, noch dazu in Kombinationspräparaten (z. B. Heißgetränken), noch zu vertreten ist. Während der Frühschwangerschaft ist die Anwendung nicht mehr zu rechtfertigen. Auch in späteren Schwangerschaftsphasen und beim Kleinkind ist eine Änderung des "Status" (rezeptfrei!) nötig. Viele unklare Todesfälle können auf den Gebrauch von Paracetamol zurückgeführt werden [19]. Leider glauben junge Frauen und werdende Mütter, in Form von Paracetamol einen milden, wirksamen, Vertrauen erweckenden, gut untersuchten, preiswerten Schmerz- und Fieberhemmstoff zu haben. Leider ist dem nicht so! Akute und chronische Schäden sind evident. Es ist daher an der Zeit, Paracetamol ganz vom Markt zu nehmen oder wenigstens das Prädikat "rezeptfrei" zu entziehen.

DAZ 49 / 09.12.2010

▶ 6

Januar 2011

Fazit

Bei näherem Hinsehen ergeben sich aus den von Prof. Brune zitierten Arbeiten keine Hinweise auf neue Risiken, die es rechtfertigen würden, Paracetamol-haltige Arzneimittel insgesamt der Verschreibungspflicht zu unterstellen oder gar ganz vom Markt zu nehmen. In therapeutischen Dosierungen verwendet ist Paracetamol ein bewährter und sicherer Wirkstoff in der Selbstmedikation. Um Risiken im Zusammenhang mit den bekannten hepatotoxischen Wirkungen von Paracetamol bei erheblicher Überdosierung zu reduzieren, wurde die verschreibungsfrei erhältliche Packungsgröße bereits erheblich reduziert.

DAZ 50 / 16.12.2010

▶ 7

Januar 2011

Das Gegenteil von Evidenz

- ▶ Klinische Entscheidung durch Anekdote
- ▶ Klinische Entscheidung durch Zeitungsausschnitt
- ▶ Klinische Entscheidung durch GOBSAT (good old boys sat around a table)
- ▶ Klinische Entscheidung durch Kostenminimierung

▶ 8

Januar 2011

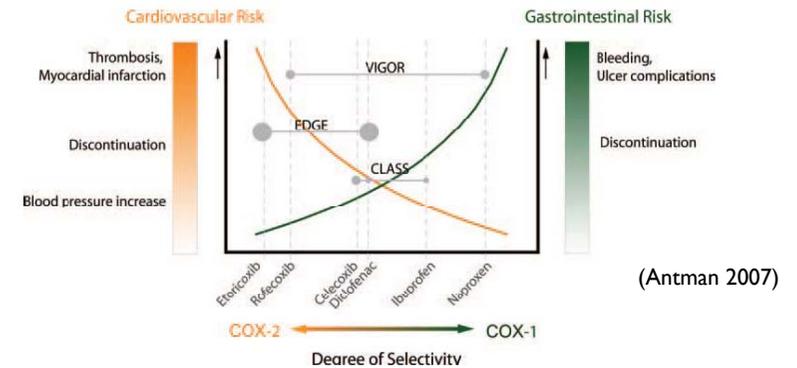
Bestandteile einer guten klinischen Frage

- ▶ Definiere, um **wen** es geht („wie würde ich eine Gruppe von Patienten beschreiben, die diesem Fall ähnlich sind?“)
- ▶ Definiere, um **welche Intervention** es geht (z. B. ein Arzneimittel) und ggf. mit welcher Intervention sie verglichen werden soll (Placebo oder Standardtherapie)
- ▶ Definiere das erwünschte (oder unerwünschte) **Ergebnis** (z.B. höhere Lebensqualität, Lebensverlängerung ...)

▶ 9

Januar 2011

NSAR und kardiovaskuläres Risiko ... eine komplizierte Geschichte



- ▶ Risikoprofil von Cox-II-Hemmern: Rofecoxib wurde 2004 vom Markt genommen
- ▶ „Black-Box“ Warnung auch für nichtselektive NSAR

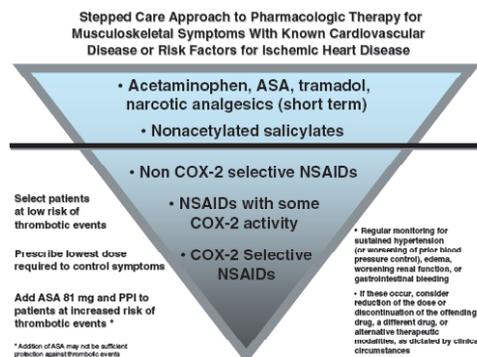
▶ 10

Januar 2011

NSAR und kardiovaskuläres Risiko ... eine komplizierte Geschichte

„More data are also needed on the cardiovascular safety of conventional NSAIDs. Until such data are available, the use of any COX inhibitor, including over-the-counter NSAIDs, for long periods of time should only be considered in consultation with a physician.“

(Antman 2007)



▶ 11

Januar 2011

Sollte Paracetamol unter die Verschreibungspflicht gestellt werden?

I. Definieren Sie die klinische Frage

- ▶ Um wen geht es?
- ▶ Um welche Intervention geht es? Mit welcher Intervention soll verglichen werden?
- ▶ Definieren Sie das unerwünschte Ereignis.

▶ 12

Januar 2011

Informationen finden – „nur“ Datenbanken

- ▶ Medline
- ▶ Current contents
- ▶ Embase
- ▶ Google Scholar

MEDLINE

- ▶ MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) enthält Nachweise der internationalen Literatur aus der Medizin, einschließlich der Zahn- und Veterinärmedizin, Psychologie und des öffentlichen Gesundheitswesens. Die Datenbank entspricht dem gedruckten Index Medicus und einigen anderen gedruckten Bibliografien. Quellen sind ca. 4.800 internationale Zeitschriften. Suchbar sind bibliografische Angaben, Deskriptoren (Englisch, Deutsch) und Abstracts (bei ca. 76 Prozent).

EMBASE

- ▶ EMBASE (Excerpta Medica Database) enthält Nachweise der internationalen Literatur mit Schwerpunkt Europa aus der gesamten Humanmedizin und ihren Randgebieten. Einen besonderen Schwerpunkt bilden Arzneimittelforschung, Pharmakologie, Pharmazie, Pharmaökonomie, Toxikologie, biologische Grundlagenforschung, Gesundheitspolitik und -management, Gesundheitswesen, Arbeitsmedizin, Umweltmedizin und Drogenprobleme. Die Datenbank enthält alle Dokumente der Excerpta Medica Referatezeitschriften sowie zusätzliche Literatur. Quellen sind ca. 7.000 internationale Zeitschriften aus 70 Ländern (einschließlich der Journale aus MEDLINE). Suchbar sind bibliografische Angaben, Deskriptoren und Abstracts (bei ca. 80 Prozent).

Current Contents

- ▶ *Current Contents Connect*® is a current awareness database that provides easy Web access to complete tables of contents, abstracts, bibliographic information, and abstracts from the most recently published issues of leading scholarly journals, as well as from more than 7,000 relevant, evaluated websites. Also included is full bibliographic information from some electronic journals before they are published.
- ▶ Thomson Reuters
- ▶ Kostenpflichtig!

Google Scholar



- ▶ Suche nach Online-Zeitschriften, die Volltexte bieten (auch die Kostenpflichtigen)
- ▶ Suche nach „pdf“ gibt Artikel mit Volltextzugriff
- ▶ Suche kann mit „systematic review“ oder „randomized controlled trial“ eingegrenzt werden

Informationen finden – Datenbanken mit Filter und synthetisierter Evidenz

- ▶ gms
- ▶ <http://www.dimdi.de/static/de/hta/index.htm> HTA-Berichte des DIMDI
- ▶ <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/> Abstracts von systematischen Reviews und HTA-Berichten
- ▶ Cochrane Datenbanken

gms

- ▶ Die gms (German Medical Science) Datenbank enthält bibliographische Angaben medizinischer Forschungsartikel (ca. 75% mit Abstract), die mit den zugehörigen Volltexten verknüpft sind. Die Volltexte werden in der Originalsprache als HTML- oder PDF-Datei ausgegeben. Alle in gms publizierten Beiträge sind dauerhaft und gebührenfrei online verfügbar.
- ▶ Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und ihre Fachgesellschaften stellen das Editorial Board, die Beiratsmitglieder (Scientific Committee) sowie die Gutachter für das Peer-Review-Verfahren.

Cochrane Database

- ▶ In der Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR; Cochrane Reviews) sind Volltextversionen von Cochrane-Reviews und Protokolle zu entstehenden Übersichtsarbeiten enthalten. Ein Cochrane-Review fasst alle zu einer therapeutischen Fragestellung relevanten Studien zusammen. Die Reviews entstehen formal und strukturell standardisiert und gehören inhaltlich i.d.R. zu den Arbeiten mit den höchsten wissenschaftlichen Evidenzgraden. Zu jedem Cochrane-Review wird vor Erstellung ein Protokoll angefertigt, das Thematik sowie Qualitätskriterien beschreibt. Die Überarbeitung eines Cochrane-Reviews erfolgt, wenn neue Studien zu einer therapeutischen Fragestellung erschienen sind oder bei Korrekturbedarf.

Cochrane Central Register of Controlled Trials

- ▶ Das Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central; Clinical Trials) ist eine Bibliografie kontrollierter klinischer Studien. Neben Verweisen auf Studien aus MEDLINE und ähnlichen bibliografischen Datenbanken lassen sich hier auch Studien recherchieren, die im internationalen Handsearchingprozess von Zeitschriften, Konferenzberichten und anderen Quellen gefunden wurden. Central bildet gegenwärtig die umfassendste Literaturliste für die Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten.

▶ 21

Januar 2011

Sekundärquellen – vorbereitete Artikel

- ▶ <http://ebm.bmj.com/> Bewertung von Primärartikeln
- ▶ <http://www.tripdatabase.com/> Meta-Suchmaschine

▶ 22

Januar 2011

www.tripdatabase.com

The screenshot shows the TripDatabase search results for the query "acetaminophen and hypertension". The search bar contains the query and a "Search" button. Below the search bar, there are links to "GP Notebook", "Wikipedia", "BNF", and "Drugs.com". The main results area shows a list of articles, with the first one being "Tramadol hydrochloride /acetaminophen". A "Filter Your Search" sidebar is visible on the right, showing a bar chart and a list of filters such as "Evidence Based Synopses", "Systematic Reviews", "Guidelines", "Clinical Q&A", "Core primary research", "Extended primary research", "eTextbooks", and "Patient Information". The total number of results is 750.

▶ 23

Januar 2011

The screenshot shows the DIMDI website (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information). The search bar contains the query "acetaminophen and hypertension". The search results are displayed in a list format, with the first result being "Tramadol hydrochloride /acetaminophen". The website has a navigation menu on the right with options like "Startseite", "Das DIMDI", "Arzneimittel", "Datenbankrecherche", "Aktuelles", "Recherche-Einstieg", "Premium-Recherche", "Datenbanken A-Z", "DIMDI SmartSearch", "DIMDI ClassicSearch", "Originalliteratur", "Service", "Vertrag", "Preise", "FAQ", "eHealth", "HTA", "Klassifikationen", and "Medizinprodukte". There is also a "Recherche-Einstieg" section with a list of links to various databases and services.

▶ 22

Januar 2011

Datenbankvorauswahl
medizinische Fachzeitschriften

| Suchschritt | Titel | Treffer |
|-------------|---|----------|
| 3 | FT=acetaminophen AND FT=hypertension | 294 |
| 1 | ME05 BA05 DAHTA AR96 EA08 EM05 GA03 GM03 KR03 KP05 IS05 TVPP TV01 | 21649784 |

Titel: FT=acetaminophen AND FT=hypertension

| Datenbank | Treffer |
|---|---------|
| ME05 MEDLINE | 58 |
| BA05 BIOSIS Previews | 51 |
| DAHTA DAHTA-Datenbank | 0 |
| AR96 Deutsches Ärzteblatt | 1 |
| EA08 EMBASE | 123 |
| GA03 gms Meetings | 0 |
| GM03 gms Meetings | 0 |
| KR03 Karger-Verlagsdatenbank | 0 |
| KP05 Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank | 0 |
| IS05 SciSearch | 60 |
| TVPP Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint | 0 |
| TV01 Thieme-Verlagsdatenbank | 0 |

Datenbankauswahl über Relevanz

Ermitteln Sie kostenlos mit dem DIMDI Index, welche Datenbanken die meisten Treffer zu Ihrer Suchanfrage enthalten

| Datenbank | Treffer |
|-------------------------------|---------|
| Adis Newsletters (AN83) | € |
| AMED (CB85) | € |
| AMIS-Öffentlicher Teil (AJ29) | € |
| AnimAlt ZCDET (ZT00) | € |
| BIOSIS Previews (BA00) | € |
| BIOSIS Previews (BA05) | € |
| BIOSIS Previews (BA10) | € |
| BIOSIS Previews (BA26) | € |
| BIOSIS Previews (BA70) | € |
| BIOSIS Previews (BA83) | € |
| BIOSIS Previews (BA90) | € |
| BIOSIS Previews (BA95) | € |
| Bundesanzeiger (BZ01) | € |

Januar 2011

Anzeige der potenziell relevanten Datenbanken

Suche nach "(FT=acetaminophen AND FT=hypertension) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)"

| Datenbank | Treffer |
|---|---------|
| EMBASE (EM47) | 316 |
| MEDLINE (ME60) | 134 |
| Adis Newsletters (AN83) | 130 |
| Derwent Drug File (DD83) | 128 |
| SciSearch (IS74) | 108 |
| BIOSIS Previews (BA26) | 107 |
| IPA (IA70) | 60 |
| Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93) | 16 |
| GLOBAL Health (AZ72) | 12 |
| ISTPB + ISTP/ISSHP (I178) | 12 |

Ergebnisse

Suche nach "(FT=acetaminophen AND FT=hypertension) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)"

| Datenbanken | Treffer |
|---|---------|
| EMBASE (EM47) | 216 |
| MEDLINE (ME60) | 134 |
| Adis Newsletters (AN83) | 130 |
| Derwent Drug File (DD83) | 128 |
| SciSearch (IS74) | 108 |
| BIOSIS Previews (BA26) | 107 |
| IPA (IA70) | 60 |
| Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93) | 16 |
| GLOBAL Health (AZ72) | 12 |
| ISTPB + ISTP/ISSHP (I178) | 12 |

Ergebnisse

Suche nach "(FT=acetaminophen AND FT=hypertension) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)"

Datenbanken Treffer

Datenbank 11-20 von 34 << 1-10 11-20 21-30 31-34 >>

- CAB Abstracts (CV72) 8 > Beispiele einblenden
- SOMED (SM78) 3 > Beispiele ausblenden
 - Risk of end-stage renal disease associated with alcohol consumption
 - General practitioners' drug prescribing practice and diagnoses for prescribing: The Moore & Romsdal Prescription Study
 - Analgesic use and chronic renal disease
- AMED (CB83) 2 > Beispiele einblenden
- Derwent Drug Backfile (DH64) 2 > Beispiele einblenden
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR94) 1 > Beispiele einblenden
- Deutsches Ärzteblatt (AR96) 1 > Beispiele ausblenden
 - Nichtsteroidale Antirheumatika: Magenschutztherapie oder COX-2-Hemmer?
- EMBASE Alert (EA08) 1 > Beispiele ausblenden
 - Blood pressure destabilization on nonsteroidal antiinflammatory agents: Acetaminophen exposed?
- Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte (HG05) 1 > Beispiele ausblenden
 - Trekking and high altitude illness; Trekking und die Höhenkrankheit
- AnimAlt-ZEBET (ZT00) 0 > Beispiele einblenden
- CCMED (CC00) 0 > Beispiele einblenden

Datenbank 11-20 von 34 << 1-10 11-20 21-30 31-34 >>

alle Datenbanken dieser Seite markieren

Dokumente

Suchschritt: FT=acetaminophen AND FT=hypertension

3/110 von 294 DIMDI: Deutsches Ärzteblatt (AR96) © DAEB

ND: AR44172

Autoren: Koelz HR; Michel B

Titel: Nichtsteroidale Antirheumatika: Magenschutztherapie oder COX-2-Hemmer?

Quelle: Deutsches Ärzteblatt; VOL: 101 (45); p. A-3041 /20041105/
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=dimdi&id=44172>

Sprache: German

JC: DAEB

ISSN: 0012-1207

DT: Aktuelle Meldungen; Zeitschriftenartikel

Schlagwörter

SH: MEDIZIN

TEXT: Zusammenfassung Die klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sind im klinischen Alltag unverzichtbar. Als Folge der NSAR-bedingten Hemmung der Cyclooxygenase-1 sind sie jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet, insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren. Läsionen und Komplikationen des oberen Gastrointestinaltraktes lassen sich mit einer zusätzlichen Magenschutztherapie deutlich reduzieren. Dazu eignen sich Protonenpumpenhemmer (PPI) oder das erheblich weniger gut tolerierte Prostaglandinderivat Misoprostol. Eine neuere, vermutlich ähnlich wirksame Alternative bieten die selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer, Coxibe). Zur Beurteilung möglicher Vorteile der Coxibe liegen jedoch nur für Celecoxib, Rofecoxib und Lumiracoxib genügend publizierte Studienergebnisse vor. Die Verminderung von Komplikationen und symptomatischen Ulzera ist für Celecoxib weniger gut gesichert als für Rofecoxib oder Lumiracoxib. Dem gegenüber kommen thromboembolische kardiovaskuläre Er...

Angemessene Studientypen

| Ziel der Untersuchung | Studientyp |
|---|--|
| Seltene Erkrankungen, z.B. Krebserkrankungen | Fall-Kontroll-Studie |
| Seltene Expositionen, z.B. Industrielle Chemikalien | Kohortenstudien in Bevölkerungsgruppe mit Exposition |
| Multiple Expositionen wie Rauchen und orale Kontrazeptiva | Fall-Kontroll-Studie |
| Multiple Endpunkte, z.B. kardiovaskuläres Sterbe- und Erkrankungsrisiko | Kohortenstudie |
| Schätzung der Inzidenzrate in exponierten Bevölkerungen | Kohortenstudie |
| Schluss von Ursache auf Wirkung | Randomisierte kontrollierte Studie |

Acetaminophen Increases Blood Pressure in Patients With Coronary Artery Disease

Isabella Sudano, MD*; Andreas J. Flammer, MD*; Daniel Périat, MD; Frank Enseleit, MD; Matthias Hermann, MD; Mathias Wolfmum, MD; Astrid Hirt, RN; Priska Kaiser, RN; David Hurlimann, MD; Michel Neidhart, PhD; Steffen Gay, MD; Johannes Holzmeister, MD; Juerg Nussberger, MD; Pavan Mocharla, MSc; Ulf Landmesser, MD; Sarah R. Haile, PhD; Roberto Corti, MD; Paul M. Vanhoutte, MD; Thomas F. Lüscher, MD; Georg Noll, MD; Frank Ruschitzka, MD

Background—Because traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs are associated with increased risk for acute cardiovascular events, current guidelines recommend acetaminophen as the first-line analgesic of choice on the assumption of its greater cardiovascular safety. Data from randomized clinical trials prospectively addressing cardiovascular safety of acetaminophen, however, are still lacking, particularly in patients at increased cardiovascular risk. Hence, the aim of this study was to evaluate the safety of acetaminophen in patients with coronary artery disease.

Methods and Results—The 33 patients with coronary artery disease included in this randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study received acetaminophen (1 g TID) on top of standard cardiovascular therapy for 2 weeks. Ambulatory blood pressure, heart rate, endothelium-dependent and -independent vasodilatation, platelet function, endothelial progenitor cells, markers of the renin-angiotensin system, inflammation, and oxidative stress were determined at baseline and after each treatment period. Treatment with acetaminophen resulted in a significant increase in mean systolic (from 122.4±11.9 to 125.3±12.0 mm Hg $P=0.02$ versus placebo) and diastolic (from 73.2±6.9 to 75.4±7.9 mm Hg $P=0.02$ versus placebo) ambulatory blood pressures. On the other hand, heart rate, endothelial function, early endothelial progenitor cells, and platelet function did not change.

Conclusions—This study demonstrates for the first time that acetaminophen induces a significant increase in ambulatory blood pressure in patients with coronary artery disease. Thus, the use of acetaminophen should be evaluated as rigorously as traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors, particularly in patients at increased cardiovascular risk.

Clinical Trial Registration—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00534651. (*Circulation*. 2010;122:1789-1796.)

Key Words: acetaminophen ■ blood pressure ■ coronary disease ■ endothelium

Methodische Qualität

- ▶ War die Studie originell?
- ▶ Wer wird in dieser Studie untersucht?
- ▶ War das Studiendesign angemessen?
- ▶ Wurden systematische Fehler ausgeschlossen?
- ▶ Ist die Statistik in Ordnung? (grobe Abschätzung)

1. War die Studie originell?

- ▶ Kann ich durch die Studie etwas erfahren, was ich vorher nicht wusste?
- ▶ Sind die Methoden besser als bisher?
 - ▶ Ist die Studie größer, ist das Follow-up länger, vollständiger?
 - ▶ Werden methodische Probleme bisheriger Studien gelöst?
 - ▶ Sind das andere Teilnehmer als bisher?
- ▶ Ist die Fragestellung hinreichend relevant? Braucht man die Studienergebnisse, um bestehende Praxis neu zu bewerten?

Table. Effects of Various NSAIDs on Ambulatory BP

| Study | Design and Trial Duration | Patient Population | n | Age, y | Study Drugs | Baseline 24-H BP, mm Hg | Change in 24-h BP, mm Hg |
|-------------------------------|---|-------------------------|-----|--------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Izhar et al ⁷ | Randomized, crossover, active controlled, 8 wk | Hypertensive | 25 | 58 | Celecoxib 200 mg OD | 129/80 | 1.6/1.9 |
| | | Osteoarthritis | | 58 | Diclofenac 75 mg BID | 129/79 | 4.2*/3.0* |
| MacDonald et al ²⁴ | Parallel, double-blind, active controlled, 4 wk | Osteoarthritis | 787 | 65 | Lumiracoxib 100 mg QD | 127/74 | -2.7/-1.5 |
| | | Hypertensive | | 64 | Ibuprofen 600 mg TID | 127/74 | 2.2*/0.5* |
| Morgan et al ²⁵ | Parallel, randomized, double-blind, crossover, 6 wk | Hypertensive | 41 | 69 | Amlodipine+indomethacin 50 mg BID | 141/77 | 1.0/0.0 |
| | | Nonarthritis | | 72 | Enalapril+indomethacin 50 mg BID | 134/73 | 12.0*/5.0* |
| Polonia et al ²⁶ | Randomized, crossover, single-blind, 1 wk of NSAID | Hypertensive | 18 | 53 | Nifedipine+indomethacin 75 mg | 135/88 | 0.3/0.6 |
| | | Nonarthritis | | 53 | Enalapril+indomethacin 75 mg | 135/87 | 6.8*/4.6* |
| Schwartz et al ²⁷ | Parallel, double-blind, placebo-, and active-controlled, 15 d | Elderly normal | 85 | 66 | Etoricoxib 90 mg QD | NR | 7.7*/3.2* |
| | | Controlled diet | | 65 | Celecoxib 200 mg BID | NR | 2.4*/1.1 |
| | | | | 67 | Naproxen 500 mg BID | NR | 3.6*/1.4* |
| | | | | 66 | Placebo | NR | -2.4/-0.8 |
| Sowers et al ⁹ | Parallel, double-blind, active-controlled, 6 and 12 wk | Osteoarthritis | 404 | 64 | Rofecoxib 25 mg QD | 132/76 | 4.2*/1.5* |
| | | Hypertension | | 62 | Celecoxib 200 mg QD | 132/76 | -0.1/-0.1 |
| | | | | 64 | Naproxen 500 mg BID | 134/76 | -0.8/-1.0 |
| Sudano et al ¹⁵ | Randomized, double-blind crossover, placebo-controlled, 2 wk | Coronary artery disease | 33 | 61 | Acetaminophen 1 g TID | 122/73 | 2.9*/2.2* |
| | | | | 61 | Placebo | 123/74 | -0.5/0.2 |
| White et al ⁹ | Parallel, double-blind, placebo-controlled, 4 wk | Hypertensive | 178 | 55 | Celecoxib 200 mg BID | 135/84 | 2.6/1.5 |
| | | On ACE inhibitor | | 53 | Placebo | 131/82 | 1.0/0.3 |

DM indicates diabetes mellitus; ACE, angiotensin-converting enzyme.
*Statistically greater than comparator.

Tabelle aus White 2010

2. Wer wurde in dieser Studie untersucht?

Study Population

The patients were recruited at the Cardiovascular Center Cardiology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland. Patients with CAD (documented by coronary angiography, nuclear imaging, or positive stress test) on stable cardiovascular medication for at least 1 month who were between 18 to 80 years of age and gave written informed consent were included in the study.

Exclusion criteria were acute myocardial infarction, unstable angina, stroke, or coronary intervention/revascularization procedure within 3 months before study entry; left ventricular ejection fraction <50%; use of other analgesics (platelet inhibition therapy with aspirin 100 mg/d was continued); chronic pain; smoking, alcohol, or substance abuse; uncontrolled BP despite adequate therapy (>160/100 mm Hg); renal failure (serum creatinine >200 μmol/L); liver disease (alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase >100 IU); acute hepatitis; hyperbilirubinemia; concomitant therapy with oral anticoagulants, Phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, isonicotinic acid, chloramphenicol, chlorzoxazone, zidovudine, and salicylamide; long-term use of nitrates; insulin-dependent diabetes mellitus; anemia (hemoglobin <10 g/dL); known allergies to acetaminophen; systemic inflammatory diseases (eg, rheumatoid arthritis, Crohn's Disease); and participation in another study within the last month. The patients were not allowed to take any drugs other than the background cardiovascular therapy (in particular, no anti-inflammatory and pain-relieving drugs) to secure the double-blind design.

- ▶ Wer wurde in die Studie eingeschlossen?
- ▶ Wer wurde ausgeschlossen?
- ▶ Woher wurden die Teilnehmer rekrutiert?
- ▶ War das ein „real life“ Szenario?

3. War das Studiendesign angemessen?

- ▶ Welche Intervention wurde untersucht? Womit wurde sie verglichen?

After screening and recruiting, the patients were randomly assigned to 2 groups. For randomization, an unpredictable allocation sequence was provided by external institutions (InterCorNet and Cantonal Pharmacy, both in Zurich, Switzerland), which were responsible for the blinding and labeling of the drugs. All investigators were unaware of the allocation procedure at any time. The patients were randomized to receive either acetaminophen 1 g TID, a typical dose for pain relief, or matching placebo for 2 weeks in the first part of the study or vice versa in the second part. Between the first and the second parts was a washout period of 2 weeks.

At each visit (baseline and after 2, 4, and 6 weeks), ABP and endothelial function were measured, blood samples were drawn, 24-hour urine was collected, clinical status was assessed, and adverse events were recorded. At each visit, a safety analysis was performed, including the assessment of electrolytes and of liver and kidney function, plus a white and red blood cell count. Pregnancy testing in women with child-bearing potential was performed only at the first visit. The patients were advised not to take their usual drugs in the morning of the examination day (all examinations and measurements were performed in the morning). Blood samples were taken and flow-mediated dilatation (FMD) was assessed before the patients took their medications. The regular medications and study drug were taken thereafter and before the 24-hour ABPM was placed.

The study drug and placebo were prepared in identical capsules to ensure uniform appearance of both formulations. The verum consisted of pure acetaminophen and did not contain sodium, with the exception of a 3% solution containing sodium lactate on the capsule surface. According to the manufacturer, this amount of sodium is not measurable in vivo. The placebo preparation contained D-mannitol only. The Ethics Committee of the Canton Zurich and the Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic) approved the study protocol. The study was registered at <http://www.clinicaltrials.gov> (identifier: NCT00534651).

▶ 37

Januar 2011

3. War das Studiendesign angemessen?

- ▶ Welches Outcome wurde wie gemessen?

ABP Measurement

ABP measurements were obtained over 24 hours with the Tracker NIBP 2 (Delmar, Del Mar Reynolds Medical, Hertford, UK) before and after the active treatment phase according to recent guidelines.⁹ Patients were asked to keep their arm calm while the cuff was inflating and to avoid excessive physical exertion during monitoring. The monitors were programmed to take readings every 15 minutes during daytime and every 30 minutes during nighttime.

Endothelium-Dependent and -Independent Vasodilatation

FMD was performed according to current guidelines^{10,11} as previously described.¹² In brief, a B-mode scan of the left brachial artery was obtained in a longitudinal section between 2 and 10 cm above the elbow with a high-resolution 10-MHz linear-array transducer and a high-resolution ultrasound system (Siemens X300, Siemens Switzerland AG, Zurich, Switzerland). The analog video signal was acquired with a video processing system that computed the artery diameter in real time (FMD Studio,^{13,14} a system for real-time measurement, Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italy). The reproducibility of the method has been demonstrated recently.^{13,14} Baseline vessel size was considered to be the mean of the measures obtained during the first minute. FMD was calculated as the maximal percent increase in diameter above baseline. Endothelium-independent dilatation was measured after sublingual glycerol trinitrate (0.4 mg, Nitrolingual Spray, Pohl-Boskamp, Hohenlockstedt, Germany) application by recording arterial diameter continuously for at least 6 minutes. The response to glycerol trinitrate is calculated as the maximum percent increase in vessel size above the baseline.

The intraobserver mean of absolute difference in baseline diameter was 0.13 ± 0.09 (I.S.) and 0.11 ± 0.06 (P.K.), and the mean absolute difference in FMD was $0.61 \pm 0.19\%$ (I.S.) and $0.62 \pm 0.46\%$ (P.K.). The intraobserver coefficient of variation (CV) of the operators (defined as follows: SD of the paired differences/overall mean/ $\sqrt{2} \times 100$) was 2.1% (I.S.) and 6.2% (P.K.).

▶ 38

3. War das Studiendesign angemessen?

- ▶ Welches Outcome wurde wie gemessen?

Special Laboratory Analysis

Oxidative Stress Markers

8-Isoprostanes were measured in the plasma with an 8-isoprostane enzyme immunoassay (Cayman Chemicals, Ann Arbor, Mich; intra-assay CV, 7.2%; interassay CV, 15.5%).

Prostaglandins and Thromboxane

Prostaglandin E₂ was measured in plasma and urine with prostaglandin E₂ enzyme immunoassay kit—monoclonal (Cayman Chemicals; intra-assay CV, 3.7%; interassay CV, 11.6%). Thromboxane B₂ was determined in plasma with the thromboxane enzyme immunoassay kit (Cayman Chemicals; intra-assay CV, 19.9%; interassay CV, 24.3%).

Assessment of Plasma Renin Activity and Aldosterone

Plasma renin activity was measured by trapping generated angiotensin I by high-affinity antibodies and subsequent radioimmunoassay.¹⁵ Aldosterone was measured by a direct radioimmunoassay with high-affinity antibodies produced in New Zealand White rabbits. For aldosterone, the intra-assay and interassay CVs were 5.3% and 9.4%. For plasma renin activity, the intra-assay and interassay CVs were 5% and 13%. The results were normalized to 24-hour sodium excretion.

Early EPCs

Isolation and Culturing of Early EPCs From Peripheral Blood

Blood (8 mL) was collected into BD Vacutainer Cell Preparation Tubes (BD, Franklin Lakes, NJ) and was centrifuged at 1800 rpm

▶ 39

Januar 2011

4. Wurden systematische Fehler/Störgrößen ausgeschlossen?

- ▶ Selektionsfehler
- ▶ Informationsfehler
- ▶ Störgrößen

Studiengruppen sollten in allem (ausgenommen der Intervention) einander so ähnlich wie möglich sein

▶ 40

Januar 2011

Vorteile der randomisierten kontrollierten Studie

- ▶ Untersucht eine spezifische Intervention in einer genau definierten Patientengruppe
- ▶ Prospektives Design
- ▶ Nutzt Falsifikation
- ▶ Vermeidet in der Regel systematische Fehler und schließt Störgrößen aus
- ▶ Ist eine Grundlage für Meta-Analysen

5. Ist die Studie wirklich eine randomisierte Studie?

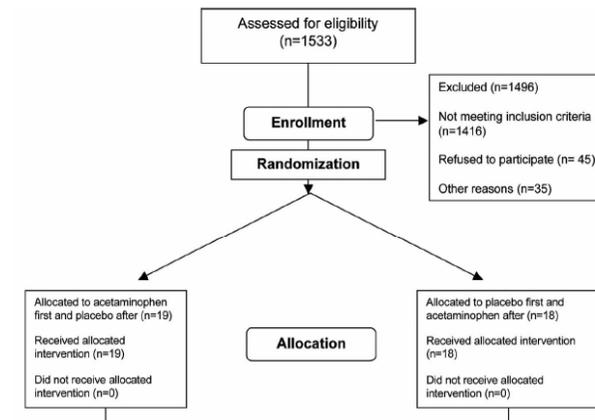


Table 1. Clinical Measures Before and After Acetaminophen, Placebo, and Concomitant Drug Therapies During the Whole Study

| | Baseline for Treatment Period | Acetaminophen | Baseline for Control Period | Placebo |
|----------------------|----------------------------------|---------------|--------------------------------|------------|
| Clinical parameters | | | | |
| FMD, % | 4.73±2.30 | 4.53±2.22 | 4.68±2.54 | 4.71±2.15 |
| GTN, % | 13.9±6.0 | 13.4±5.1 | 13.7±5.2 | 14.0±7.0 |
| 24-h SBP, mm Hg | 122.4±11.9 | 125.3±12.0* | 122.7±11.6 | 122.2±10.5 |
| Daytime SBP, mm Hg | 124.5±12.2 | 127.3±12.5* | 125.2±12.2 | 124.2±10.7 |
| Nighttime SBP, mm Hg | 115.7±12.4 | 117.7±12.4 | 114.1±10.94 | 114.7±12.4 |
| 24-h DBP, mm Hg | 73.2±6.9 | 75.4±7.9* | 74.4±6.9 | 74.6±7.2 |
| Daytime DBP, mm Hg | 75.1±7.4 | 76.9±8.6* | 76.2±7.7 | 76.1±7.7 |
| Nighttime DBP, mm Hg | 66.9±7.3 | 68.5±7.8 | 67.4±7.1 | 66.9±6.4 |
| 24-h HR, bpm | 68.2±10.3 | 70.8±10.1* | 68.7±9.7 | 67.9±8.1 |
| Daytime HR, bpm | 69.8±10.5 | 72.4±9.8* | 70.9±9.5 | 70.9±9.0 |
| Nighttime HR, bpm | 62.1±8.4 | 64.6±10.2* | 63.6±9.3 | 64.1±9.2 |
| Office SBP, mm Hg | 131.5±15.8 | 133.8±16.2 | 131.8±11.5 | 130.6±10.6 |
| Office DBP, mm Hg | 80.6±8.8 | 82.7±8.7 | 81.0±6.8 | 81.3±8.7 |
| Office HR, bpm | 58.6±7.5 | 60.2±7.5 | 59.9±10.2 | 60.0±8.0 |
| Body weight, kg | 84.3±17.3 | 84.4±17.6 | 84.4±17.3 | 84.7±17.5 |

6. War das Assessment verblindet?

7. Ist die Statistik in Ordnung? (grobe Abschätzung für den Nichtstatistiker)

- ▶ Fallzahl, Power
- ▶ Dauer des Follow-up
- ▶ Vollständigkeit des Follow-up

War die Fallzahl adäquat?

| Unbekannte Wahrheit | Studienergebnis | |
|---------------------|----------------------------|----------------------|
| | H_0 wird nicht abgelehnt | H_0 wird abgelehnt |
| H_0 ist richtig | ✓ | Typ I-Fehler (alpha) |
| H_0 ist falsch | Typ II-Fehler (beta) | ✓ |

Fallzahl

- ▶ Eine Studie sollte groß genug sein, um den erwarteten Unterschied zeigen zu können.

The primary end points were the changes in mean 24-hour systolic ABP (SBP) and diastolic ABP (DBP) and the change in FMD after 2 weeks of treatment with acetaminophen compared with placebo. After evaluation of the first 22 patients, the analysis demonstrated insufficient power for the results on BP measurements. Therefore, using the data obtained so far (SD of the difference, 4.9 mm Hg; minimal detectable difference in means, 2.5 mm Hg), we calculated the sample size needed (33 patients) for an 81% statistical power and a significance level of 0.05 (2 sided) for this crossover study.

Dauer des Follow-ups

- ▶ Follow-up muss lang genug sein, damit ein Effekt möglich wird

Because patients included in the study did not present with pain and thus would potentially not benefit from the study drug, the number of patients investigated had to be limited to the minimal number determined by a preliminary power calculation. In addition, to limit the number of patients to exposure to a drug from which they potentially would not benefit, a “crossover” design was chosen.

Vollständigkeit des Follow-ups

- ▶ Follow-up muss vollständig genug sein, damit Selektionsfehler vermieden werden
- ▶ Gründe für vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie:
 - ▶ Teilnehmer erfüllt doch nicht die Einschlusskriterien
 - ▶ Vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - ▶ Fehlende Teilnehmermotivation
 - ▶ Tod, Wegzug
 - ▶ Verschlechterung der Erkrankung
- ▶ Analyse: Intention-to-treat

2. Die Entdeckung, dass Paracetamol ein präferentieller, nicht-selektiver Hemmer der Cyclooxygenase-2 ist [4], erklärt uns, warum bei kurzfristiger, mehr noch bei längerer Einnahme von Paracetamol der Blutdruck erhöht ist [5 - 7].

3. Ein länger bestehender, erhöhter Blutdruck und die Unterdrückung der Bildung des endothelialen Gefäßschutzwirkstoffes Prostacyclin erklären das vermehrte Auftreten von Herzinfarkten und Schlaganfällen [6; 8].

[5] Sudano I, et al.: Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122: 1789 - 1796.

[6] Forman JP, et al.: Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005; 46, 500 - 507.

[7] White WB, Campbell P: Blood pressure destabilization on nonsteroidal antiinflammatory agents. *Circulation* 2010; 122: 1779 - 1781.

[8] Chan AT et al.: NSAIDs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2010; 113: 1578 - 1587.

Brune führt insgesamt 19 Literaturstudien an, die seiner Meinung nach eine Neubewertung des Nutzens und der Risiken von Paracetamol erforderlich machen. Im Rahmen dieser Stellungnahme können selbstverständlich nicht alle Artikel und die darin diskutierten Studien erläutert werden. Viele der zitierten Studien weisen methodische Schwächen oder andere Mängel auf; einige der zitierten Arbeiten enthalten überhaupt keine Daten zu Paracetamol, sondern fassen andere - ebenfalls zitierte - Arbeiten nur erneut zusammen. So stellt die Arbeit von White und Campbell [Zitat 7] lediglich ein Editorial zu Forman et al. [Zitat 6] dar. Die im Zusammenhang mit dem dritten Vorwurf - vermehrtes Auftreten von Herzinfarkten und Schlaganfällen unter Paracetamol - zitierte Arbeit von Forman et al. [Zitat 6] untersuchte erst gar nicht die Assoziation einer Paracetamol-Einnahme mit Herzinfarkten und Schlaganfällen; die daraus abgeleiteten Empfehlungen können daher auch nicht einen solchen Zusammenhang belegen. Die Arbeit von Chan et al. [Zitat 8], die eine Kohorte US-amerikanischer Krankenschwestern über zwölf Jahre lang befragt hat, fand eine Assoziation einer NSAIDs-Einnahme und dem erhöhen Risiko kardiovaskulärer Ereignisse erst dann, wenn das Arzneimittel an mehr als an 22 Tagen pro Monat eingenommen wurde. Eine solche Dauereinnahme fällt zweifelsohne nicht in den Anwendungsbereich rezeptfreier Analgetika und kann daher auch nicht herangezogen werden, um zu begründen, dass verschreibungsfreie Produkte der Rezeptpflicht unterstellt werden sollen.

1. Ist White und Campbell ein Editorial zu Forman et al?
2. Untersucht Forman et al. Herzinfarkte und Schlaganfall?
3. Ist der Dosisbereich, der von Chan et al. untersucht wurde, unrealistisch? Warum oder warum nicht?

Checkliste zur Beurteilung der Qualität wissenschaftlicher Veröffentlichungen

| | ja | unklar | nein |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Design | | | |
| Ist die eigentliche Fragestellung der Studie gut beschrieben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wurden die Studienpopulation(en) sowie Ein- und Ausschlusskriterien umfassend beschrieben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wurden die Patienten randomisiert auf die Studienarme verteilt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Falls ja: wurde die Methode der Randomisierung entsprechend beschrieben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| a) Wird zur Fallzahl Stellung genommen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Wurden ausreichend Fälle einbezogen (z. B. Power $\geq 50\%$)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| War die Messmethode (z. B. Labor, Fragebögen, Diagnostest) geeignet hinsichtlich der Bestimmung der Zielgröße (bzgl. Skala, Untersuchungszeitpunkt, Standardisierung)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wurden Angaben zum Datenverlust (Responderaten, „loss to follow up“, „missing values“) gemacht? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Start und Durchführung der Studie | | | |
| Stimmen Behandlungs- und Kontrollgruppe hinsichtlich wichtiger studienrelevanter Merkmale (z. B. Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheiten usw.) überein? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wurden die Drop-out-Fälle in Abhängigkeit von der Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe deskriptiv ausgewertet? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wie viele Fälle standen während der gesamten Studiendauer unter Beobachtung? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wurden während der Studie auftretende Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse beschrieben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Analyse und Auswertung | | | |
| Waren die eingesetzten statistischen Größen und Methoden sinnvoll gewählt und ihre Beschreibung verständlich? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wurden die statistischen Analyseverfahren verständlich beschrieben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wurden die wichtigen Einflussgrößen (prognostische Faktoren) berücksichtigt bzw. zumindest diskutiert? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| War die Präsentation der statistischen Größen angemessen, umfassend, übersichtlich und verständlich? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wurden Effektstärken und Konfidenzintervalle zu den Hauptergebnissen angegeben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wird ersichtlich, warum vorliegendes Studiendesign/statistische Methodik verwendet wurde? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sind alle Schlussfolgerungen durch die Ergebnisse der Studie gestützt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Literatur

- ▶ Trisha Greenhalgh: How to read a paper: The basics of evidence-based medicine. Oxford: Blackwell (BMJ Books) 2006