

24. Journal Club

Horton-Stiftung:

<http://www.evimed.ch/journal-club/artikel/detail/amitriptylin-in-niedriger-dosierung-zur-therapie-von-patienten-mit-chronischen-lumbalen-rueckenschme/>

Frage:

Wirksamkeit und Sicherheit von Amitriptylin in niedriger Dosis bei Patienten mit chronischen lumbalen Rückenschmerzen

Hintergrund:

Für Patienten mit chronischen lumbalen Rückenschmerzen stehen verschiedene Modalitäten zur Verfügung. Antidepressiva, eine der Modalitäten, werden immer häufiger verschrieben. In einem Teil der Guidelines, es gibt mehr als ein Dutzend publizierter Guidelines, werden Antidepressiva (trizyklische) empfohlen, in anderen nicht. Es gibt auch vier Metaanalysen zu dieser Fragestellung und das Ergebnis ist, dass es keine klare Evidenz für die Wirksamkeit von Antidepressiva gibt. (Das ist das übliche Ergebnis von Reviews und Metaanalysen).

Amitriptylin ist ein trizyklisches Antidepressivum, das nach Angaben der Autoren dieser Studie oft in der Behandlung von Schmerzen wegen des nicht nur antidepressiven, sondern auch analgetischen Effekts verschrieben wird.

In dieser Studie wird die Wirksamkeit von Amitriptylin bei Patienten mit chronischen lumbalen Rückenschmerzen untersucht.

Einschlusskriterien:

- 18- bis 75-jährige Patienten mit unspezifischen (d.h. ohne klare somatische Ursache) lumbalen Rückenschmerzen (unterer Rippenrand bis Glutealfalte; also keine Ausstrahlung in die Beine)
- Dauer der Beschwerden mindestens drei Monate

Ausschlusskriterien:

- Andere Erkrankungen mit Einschränkungen der Körperfunktionen
- Depression, bekannt und/oder behandelt
- Patienten, die mit Opioiden behandelt wurden
- Kontraindikationen für Amitriptylin

Studiendesign und Methode: Randomisiert, doppelt verblindet

Interventionen:

- Gruppe 1: Amitriptylin 25 mg/d
- Gruppe 2: Benzotropin 1 mg/d (Benzotropin ist ein Anticholinergikum; hat keine analgetische Wirkung, das Nebenwirkungsprofil ist ähnlich dem des Amitriptylins, speziell trockener Mund)
- Die sonstige Behandlung der Patienten blieb den behandelnden Ärzten überlassen, erlaubt waren nicht-opioidhaltige Medikamente und nicht-steroidale Analgetika. Die Dauer der Studie betrug 6 Monate

Outcome:

Primärer Outcome

- Schmerzintensität nach 6 Monaten auf einer Visual-Analog-Skala (0 bis 100)

Sekundäre Outcomes

- Einschränkung der körperlichen Funktionen mit einem validierten Frageinstrument (RMDQ)
- Abwesenheit von der Arbeit
- Lebensqualität und »generelle Verbesserung«
- Nebenwirkungen

Resultat:

- Während 4 Jahren wurden 876 Patienten auf die Eignung zur Teilnahme an der Studie untersucht und 146 Patienten wurden randomisiert.
- Das mittlere Alter betrug 55 Jahre, der mittlere BMI lag bei 29.4, fast zwei Drittel waren Männer.
- Bei Baseline war die mittlere Schmerzintensität bei 41.6 auf der VAS Skala (0-100).
- Nach 6 Monaten betrug der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Schmerzintensität 7.8 Punkte zu Gunsten von Amitriptylin – der Unterschied ist statistisch knapp nicht signifikant.
- Nach drei Monaten war der Unterschied in der Schmerzintensität 1.05 Punkte (statistisch kein signifikanter Unterschied); bei der Einschränkung der körperlichen Aktivität nach drei Monaten war Amitriptylin der Vergleichssubstanz überlegen (statistisch signifikant, ob auch klinisch relevant ist schwer zu beurteilen).
- Bei allen sekundären Outcomes war kein signifikanter Unterschied beobachtbar; auch bei den Nebenwirkungen und den Studienabbrüchen nicht.

Kommentar:

- Nach der Interpretation der Autoren zeigt sich tendenziell ein positiver Effekt von Amitriptylin (niedrig dosiert) und sie empfehlen, bevor opioidhaltige Medikamente verschrieben werden, einen Therapieversuch mit Amitriptylin in niedriger Dosierung.
- Es sollen nun Studien mit höheren Dosierungen durchgeführt werden.
- Die Empfehlung der Autoren für diese Therapie, auch wenn die Evidenz für die Wirksamkeit nicht überzeugend ist, ist im Kontext der zunehmenden Verschreibung von Opioiden und den damit verbundenen Folgen, zu interpretieren.

Fazit ÄiW:

Es ist zumindest einen Versuch wert, die Therapie mit Amitriptylin zu beginnen oder es als Co-Medikation zu versuchen. Die Dosis sollte wegen der QT-Zeit-Verlängerung nicht höher als 10mg gewählt werden. Wenn damit weitere Medikamente eingespart werden können, wäre es sicher sinnvoll.

Stellenwert von Morphin bei Kreuzschmerz in der NVL: „Kann“-Empfehlung für einen umschriebenen Zeitraum (4-12 Wochen) oder bei „Nicht-ansprechen“ auf andere Schmerzmittel.

Fazit Regen:

Bei Rueckenschmerzen ist oft ein psychisches Problem die Ursache, oft wohl auch Unzufriedenheit am Arbeitsplatz oder die Partnerschaft.

Bewegung wäre hilfreich - egal wie. Das hat unserer Erfahrung einen größeren Effekt als Amitriptyllin.

örperliche Fitness kann Kreuzschmerzen deutlich reduzieren. Auch Joga, Tanzen oder nur Spaziergehen wäre eine Möglichkeit, die wir empfehlen könnten.

Huisarts & Wetenschap

Zusammenfassung eines Cochrane Reviews

Oduwole et al. Honey for acute cough in Children. Cochrane Database Syst Rev 2018;4:CD007094

6 randomisierte Trials mit 899 Kinder (1-18 Jahre) mit akutem Husten wurden selektiert. Honig macht die Hustenfrequenz weniger im Vergleich zu keiner Behandlung (-1,05, 95% CI -1,48 bis -0,62 am sieben-Punkt-likert Scale) oder Placebo (-1,62; 95% CI -3,02 bis -0,22)).

Honig hatte auch mehr Effekt auf die Hustenfrequenz als Antihistaminikum Difenhydramine (-0,57; 95% CI -0,90 bis -0,24) und einem vergleichbaren Effekt als Dextromethorfan. Honig hatte bei einer Behandlungsdauer von 3 Tage eine bessere effektivität im Lindern von Hustbeschwerden im vergleich zu Placebo und SALbutamol (-0,54; 95% CI -1,03 bis -0,05) und verkürzte auch die Dauer im Vergleich zu Salbutamol (-0,54 Tag; 95% CI -0,98 bis -0,1).

Es wurden keine Unterschiede in Nebenwirkungen zwischen Honig und den anderen Mitteln gefunden.

Fazit ÄiW:

Es sind zwar kleine Effekte, aber es ist immerhin nebenwirkungsarm. Weil chemische Mittel wohl keinen oder gar gefährliche Effekte haben, wäre es immerhin eine Option für Eltern, die aktiv werden möchten.

Wie der Honig verabreicht werden soll, ist unklar.

Fazit Regen:

Es helfen auch Kartoffelwickel oder andere Hausmittelchen. Diese versprechen zumindest eine Linderung. Die chemischen Hustenlöser haben keine Evidenz.

McMaster

Maund E, Stuart B, Moore M, et al. Managing Antidepressant Discontinuation: A Systematic Review. Ann Fam Med. 2019 Jan;17(1):52-60. doi: 10.1370/afm.2336. (Review)

Ziel: Festlegung der Effektivität von verschiedenen Interventionen beim Absetzen von ADs und das Outcome für Patienten.

Methode: Metaanalyse von Studien bis März 2017. Berücksichtigte Studien waren: RCTs, Quasi-experimentelle Studien oder Beobachtungsstudien, die sich mit begleitenden Interventionen beim Absetzen von ADs bei depressiven erwachsenen Patienten befasst haben. Primäre Outcomes waren: Absetzen von ADs und Begleitsymptomatik. Sekundäre Outcomes waren: Rückfall, erneutes Auftreten, Lebensqualität, AD-Reduktion, sexuelle, soziale und berufliche Funktion.

Ergebnis: Aus 15 Studien konnten 12 berücksichtigt werden. (8 RCTs, 2 single-arm-trials, 2 retrospektive Kohortenstudien). Keine von denen hatte eine Bewertung von hohem Bias (weder selection, noch detection Bias). Die Settings waren unterschiedlich: Hausärzten wurde ein Absetzen mit Ausschleichenempfehlungen nahegelegt, Hausärzte wurden aufgefordert die Erkrankungen und die Medikation ihrer Patienten zu überprüfen, kognitive Verhaltenstherapie mit Ausschleichen der Medikation, achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie mit Ausschleichen, nur Ausschleichen, abruptes Absetzen. In 2 Studien, bei denen die Hausärzte aufgefordert wurden ein Ausschleichen (wenn möglich) zu initiieren konnte letztendlich ein Absetzen nicht signifikant häufiger erfolgen als unaufgefordert ("usual care") (6-7 vs. 8 %) (follow-up 12 Mon.) 6 Studien berichteten über eine Absetzrate von 40-95 % wenn psychologische oder psychiatrische Begleitung erfolgte. In 2 Studien wurden über höheres Risiko von Entzugssymptomen beim abrupten Absetzen berichtet. Nach 2 Jahren war das Risiko vom Rückfall niedriger bei den Patienten mit kognitiver Verhaltenstherapie plus Ausschleichen als bei denen mit allgemeiner Versorgung ("clinical management") und Ausschleichen (15% to 25% vs 35% to 80%: risk ratio=0.34; 95% CI, 0.18-0.67; 2 Studien). Die Rückfallquote war ähnlich bei Patienten die eine Erhaltungsdosis hatten vs. die achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie erhalten haben (44% to 48% vs 47% to 60%; 2 Studien) (*das spricht für die Sicherheit der Intervention – Bemerkung KB*).

Konklusion: Achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie und kognitive Verhaltenstherapie können helfen Patienten die ein Absetzen von ADs anstreben, ohne dass sich die Rückfallquote verschlechtert, sie sind jedoch sehr ressourcenintensiv. Weitere Therapiewege sollten etabliert werden, die psychologische Unterstützung beinhalten.

Fazit ÄiW:

Im Grunde sind wir in einer Zwickmühle: laut LL sollen wir bei einer mittelschweren Depression entweder Antidepressiva oder Psychotherapie verordnen. Wenn wir dann Antidepressiva geben, haben wir Schwierigkeiten beim Absetzen und brauchen den Psychotherapeuten. Dann kann man ihn auch gleich einbinden und auf Medikamente verzichten. Nur Termine gibt es nicht

Wahrscheinlich muss man noch differenzierter vorgehen: Patienten mit länger dauernder Depression oder rezidivierenden Depression müssen wir die „Entwöhnung“ wohl intensiver betreuen und sie darüber gut beraten. Wenn es denn die Patienten überhaupt wünschen.

Die Prompt-Studie (Frankfurt) hat den Ansatz verfolgt, Depressive über regelmäßige MFA-Kontakte an die Praxis zu binden und den Krankheitsverlauf verlässlich zu beobachten. Das könnte ein Modell für unsere Betreuung von Depressiven sein.

Fazit Regen:

War das Antidepressivum schlaffördernd, kann danach möglicherweise auch eine Schlaflosigkeit entstehen. Das sollten wir bedenken beim plötzlichen Absetzen. Weitere schwere Nebenwirkungen haben wir in der Regel nicht erlebt.

Das Absetzen wird in der Regel individuell erfolgen, meist schon auf Patientenwunsch.

STATINE: KOGNITIVE EINSCHRÄNKUNG ODER DEMENZ ALS NEBENWIRKUNG?

https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=060_02&artikel=1807060_02k

Nach Fallberichten in der Literatur können Statine wie Simvastatin (ZOCOR, Generika) selten kognitive Störungen auslösen, die nach Absetzen reversibel sind.

Aus bisherigen, auch großen randomisierten kontrollierten Studien mit Statinen in Standarddosis lassen sich Belege für eine reduzierte kognitive Funktion oder gar Demenzentwicklung unter Lipidsenkern nicht ableiten.

Daten zum Einfluss hochdosierter Statine auf kognitive Funktionen sind spärlich. Abgesehen von familiären Formen der Hypercholesterinämien mit sehr hohen LDL-Werten sehen wir jedoch keine Indikation für Statine in Hochdosis.

Fazit ÄiW:

In der Gruppe zwischen 70 und 80 Jahren sollte die Indikation in der Primärprävention sehr kritisch gestellt werden, ab 80 kann man sie wohl streichen.

Mit dem ARRIBA-Rechner gibt es ein Instrument, um die Statintherapie und ihren Nutzen konkret mit Patienten zu besprechen. Die Aufgabe ist herausfordernd.

In großen, randomisierten Studien gab es bislang keine negativen Effekte auf die kognitiven Fähigkeiten.

Fazit Regen:

Der Sinn der Statine in der Primärprävention ist von verschiedenen Faktoren abhängig (weitere Risikofaktoren, Alter, Geschlecht) und sollte individuell genau erörtert werden (ARRIBA).

Bei Hochrisikopatienten und in der Sekundärprophylaxe haben Statine ihren sicheren Wert.

Statine können wohl auch einen Diabetes verschlechtern.

Unsere Studierenden erarbeiten noch einmal eine Flowchart zum Thema.

Oral isotretinoin for acne

Citation: Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, et al. Oral isotretinoin for acne. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 24;11:CD009435. doi: 10.1002/14651858.CD009435.pub2. (Review) PMID: 30484286

OBJECTIVES: To assess efficacy and safety of oral isotretinoin for acne vulgaris.

SELECTION CRITERIA: Randomised clinical trials (RCTs) of oral isotretinoin in participants with clinically diagnosed acne compared against placebo, any other systemic or topical active therapy, and itself in different formulation, doses, regimens, or course duration.

MAIN RESULTS: We included 31 RCTs, involving 3836 participants (12 to 55 years) with mild to severe acne. There were twice as many male participants as females. Most studies were undertaken in Asia, Europe, and North America. Pharmaceutical companies funded 12 included trials. All, except three studies, had high risk of bias in at least one domain.

AUTHORS' CONCLUSIONS: Evidence was low-quality for most assessed outcomes. We are unsure if isotretinoin improves acne severity compared with standard oral antibiotic and topical treatment when assessed by a decrease in total inflammatory lesion count, but it may slightly improve physician-assessed acne severity. Only one serious adverse event was reported in the isotretinoin group, which means we are uncertain of the risk of serious adverse effects; however, isotretinoin may result in more minor adverse effects.

Daily treatment may be more effective than treatment for one week each month. None of the studies in this comparison reported serious adverse effects, or measured improvement in acne severity assessed by physician's global evaluation. We are uncertain if there is a difference in number of minor adverse effects, such as skin dryness, between doses/regimens. Evidence quality was lessened due to imprecision and attrition bias. Further studies should ensure clearly reported long- and short-term standardised assessment of improvement in total inflammatory lesion counts, participant-reported outcomes, and full safety accounts. Oral isotretinoin for acne that has not responded to oral antibiotics plus topical agents needs further assessment, as well as different dose/regimens of oral isotretinoin in acne of all severities.

Fazit ÄiW:

Das Review macht deutlich, dass die Evidenz sowohl für die Wirkung an sich als auch für die unterschiedlichen Dosisregimes schwach ist.

Andere Quellen berichten jedoch, dass 40% der Pat. nach der Therapie dauerhaft geheilt sind (JAMA Dermatol 2013, Br J Dermatology 2007).

Unsere Aufgabe als Hausarzt wäre es, Beratung und Aufklärung über Basispflege und Therapieoptionen vorzuhalten.

Fazit Regen:

Wir geben es in der Praxis eigentlich nicht. Die Indikation gestellt und verordnet wird es vom Dermatologen. Wir beraten die Patienten im Zweifelsfall.