

31. Journal Club

Niederländische Empfehlungen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln bei Leberzirrhose

Arzneiverordnungen in der Praxis

Das Vorliegen einer Leberzirrhose bei einem Patienten kann den Stoffwechsel und die Dosis- Wirkungsbeziehung von verabreichten Arzneimitteln verändern und das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen. Eine niederländische Arbeitsgruppe hat evidenzbasierte Empfehlungen für den Einsatz und die Dosierung zahlreicher praxisrelevanter Arzneimittel bei Leberzirrhose erarbeitet.

In Abhängigkeit von der verbliebenen Leberfunktion kann bei einer Leberzirrhose der Stoffwechsel einiger Arzneimittel verändert sein. Daher muss gegebenenfalls die Dosis angepasst werden oder bestimmte Arzneimittel sollten ganz vermieden werden.

Eine niederländische Arbeitsgruppe hat über 200 Arzneimittel hinsichtlich einer sicheren Anwendung bei Leberzirrhose anhand einer umfassenden Literaturrecherche evaluiert (4). Ausgewählt wurden Arzneimittel, die häufig zur Behandlung von Komplikationen bei Leberzirrhose eingesetzt oder generell breit angewendet werden. Diese Empfehlungen wurden in den Niederlanden in die dort relevanten Verordnungssoftware-Systeme (Clinical decision support systems) integriert. Außerdem werden die Empfehlungen online zur Verfügung gestellt, allerdings nur in niederländischer Sprache:

<https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl>

Übersicht ausgewählter Arzneimittel nach Indikationsgebiet und Einstufung in die Sicherheitskategorien

Gruppe	Sicherheitskategorie					
	Sicher	Keine zusätzlichen Risiken bekannt	Zusätzliche Risiken bekannt	Nicht sicher	Unbekannt	Sicherheit vom Grad der Zirrhose abhängig
Schwach wirksame Analgetika	Paracetamol *	Tramadol (1) *	–	COX-2-Hemmer (2) NSAR (2)	–	Codein (3)
Stark wirksame Analgetika *	–	Buprenorphin (1) Morphin (1) Oxycodon (1)	Methadon	–	Hydro-morphon (1)	Fentanyl (1) Pethidin Tapentadol (1, 4)
Antibiotika/ Penicilline	Amoxicillin Amoxicillin-Clavulansäure	Piperacillin- Tazobactam	–	–	Penicillin G Flucloxacillin	–
Antibiotika/ Chinolone	Ciprofloxacin Ofloxacin Norfloxacin	Moxifloxacin	–	–	Levofloxacin	–
Antibiotika/ Makrolide	–	Azithromycin Clarithromycin Erythromycin Roxithromycin (1)	–	–	–	–
Antibiotika/ sonstige	Rifaximin	Sulfamethoxazol/ Trimethoprim Trimethoprim Clindamycin (1) Fosfomycin p.o.	–	–	Nitrofurantoin Doxycyclin Minocyclin Fosfomycin i.v.	Tigecyclin (1)
Antidiabetika	Insulin Acarbose	Dapagliflozin (1) Empagliflozin Glibenclamid (1) Gliclazid (1) Glimepirid (1) Linagliptin Saxagliptin Vildagliptin	–	–	–	Sitagliptin Metformin *

Herz-Kreislauf-Medikamente	Atenolol Carvedilol (1) * Propranolol (1) *	Bisoprolol (1) Amlodipin (1) Diltiazem (1) Nifedipin (1)	–	Nebivolol Nitrendipin	–	ACE-Hemmer (2, 4) Sartane (2, 4) Lercanidipin (4) Verapamil (1, 4)
Diuretika	Furosemid Spironolacton	Hydrochlorothiazid Eplerenon	–	Triamteren	Chlorthalidon Indapamid	–
Antithrombotische Mittel	–	ASS (1) Dalteparin (1) Enoxaparin (1) Nadroparin (1) Phenprocoumon (1)	Heparin (1)	–	Tinzaparin	Clopidogrel (4) Prasugrel Ticagrelor
Lipidsenker	Colestyramin	Colesevelam	–	Atorvastatin	Fenofibrat	Simvastatin (1) Ezetimib (3) Pravastatin (1) Rosuvastatin (1)
PPI	–	Esomeprazol (1)	–	Lansoprazol Pantoprazol	–	Omeprazol (1, 4)
Andere Arzneistoffe	Lactulose Prednisolon Prednison	Metoclopramid (1) Ranitidin Macrogol Bisacodyl	Azathioprin	Budesonid	Antazida Senna	Acamprosat Domperidon (1, 4) Mycophenolatmofetil

- (1) Dosisanpassung notwendig, (2) Empfehlung gilt für alle Arzneistoffe dieser Klasse, (3) unsicher in Child-Pugh-Klassen B und C, (4) unsicher in Child-Pugh-Klasse C

Erstellung des Child-Pugh-Score

Es wird anhand von fünf Kriterien (drei Laborwerte und zwei klinische Befunde) eine Gesamtpunktzahl erstellt, wobei jeweils 1-3 Punkte vergeben werden, so dass ein Score von 5 bis 15 erreicht werden kann.

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Serum- <u>Bilirubin</u> (gesamt)	< 2,0 < 34,2	2,0–3,0 34,2–51,3	> 3,0 51,3	mg/dl (x 17,104 = µmol/l) µmol/l
Serum- <u>Albumin</u>	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8	g/dl
<u>Quick-Wert</u> oder <u>INR</u>	> 70 <1,7	40 - 70 1,71-2,20	< 40 >2,20	% –
<u>Aszites</u> im Ultraschall	keiner	leicht	mittelgradig	–
<u>hepatische Enzephalopathie</u>	keine	Stadium I–II	Stadium III–IV	–

Die Werte und Einheiten können sich je nach Autor und Publikation etwas unterscheiden.

Bei Vorliegen einer der cholestatischen Lebererkrankungen Primär biliäre Zirrhose (PBC) oder Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) gelten andere Referenzbereiche für das Bilirubin:

1 Punkt: Bilirubin < 4,0 mg/dl; 2 Punkte: 4–10 mg/dl; 3 Punkte > 10,0 mg/dl.

Fazit:

Mit dieser Liste haben wir einen Anhalt, welche Medikamente wir bei einer Leberzirrhose noch geben können. Wegen Ko-Morbiditäten oder Einschränkungen sollten wir extrem vorsichtig sein und die Dosis so niedrig wie möglich halten.

Fazit:

Es ist erstaunlich, dass eigentlich beim Gesunden eher lebertoxische Medikamente im Fall einer Leberzirrhose in der entsprechenden Dosierung sicherer sind als an sich beim Gesunden nicht lebertoxische Medikamente (die durch Leberzirrhose kumulieren).

MILDES ASTHMA – GRUNDLEGENDER WANDEL DER STUFENTHERAPIE?

Arzneimitteltelegramm

Die internationale Leitliniengruppe GINA hat 2019 ihre Empfehlungen für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit mildem Asthma grundlegend geändert:

Die alleinige Verwendung der bei Bedarf inhalierten schnell- und kurzwirkenden Betamimetika (SABA) wie Salbutamol (SULTANOL, Generika) erachtet die GINA auch auf Stufe 1 des medikamentösen Stufenschemas (siehe Abb.) nicht mehr als ausreichend. Stattdessen sollen bei Symptomen zusätzlich niedrigdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) wie Budesonid (PULMICORT, Generika) angewendet werden. Diese sind dafür allerdings hierzulande **nicht zugelassen**. Die GINA bevorzugt in diesen Situationen die in Deutschland dafür ebenfalls bislang nicht zugelassene Kombination aus ICS und dem schnell- aber dennoch langwirkenden Betamimetikum (LABA) Formoterol (FORADIL, Generika). Formoterol darf aufgrund von Sicherheitsbedenken bei Asthma nicht zur Monotherapie verwendet werden, ist in Kombination mit ICS inzwischen jedoch gut untersucht und sicher .

Abbildung: Medikamentöses Stufenschema bei Asthma

Bevorzugte Therapie für Erwachsene laut NVL Asthma^a (Stand 2018)⁹ sowie – falls abweichend – **bevorzugte Empfehlungen der GINA (Stand 2019)¹**

	Stufe 1 ^b	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5 ^e
Erhaltungstherapie	–	ICS, niedrig-dosiert	ICS, niedrig-dosiert, + LABA	ICS, mittel- bis hochdosiert, + LABA ICS, mittel-dosiert, + LABA	ICS, Höchstdosis, + LABA + LAMA u.a. ICS, hochdosiert, + LABA
Bedarfstherapie	SABA off label: ICS + Formoterol^{c,d}		SABA oder ICS + Formoterol im Rahmen von SMART^d		

Abkürzungen: GINA = Global Initiative for Asthma, ICS = inhalatives Glukokortikoid, LABA = langwirkendes Betamimetikum, LAMA = langwirkendes Anticholinergikum, NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, SABA = kurzwirkendes Betamimetikum, SMART = Single Maintenance and Reliever Therapy (siehe a-t 2020; 51: 2-3)

- a Die NVL gibt für Kinder und Jugendliche abweichende Empfehlungen, die GINA hingegen nur für Kinder unter 12 Jahren.
- b Gemäß GINA nur für Patienten, die seltener als zweimal pro Monat symptomatisch sind und kein erhöhtes Exazerbationsrisiko haben.
- c Auf Stufe 2 nur, wenn keine Erhaltungstherapie erfolgt.
- d ICS + Formoterol auf Stufe 2 sowie im Rahmen von SMART laut GINA gleichrangig mit Erhaltungstherapie + SABA bei Bedarf empfohlen.
- e Vor einem Wechsel auf Stufe 5 sollen alle Optionen der Stufe 4 (hier nicht dargestellt) ausgeschöpft werden, zudem Überweisung an Spezialisten, ggf. zusätzliche Therapie z.B. mit monoklonalen Antikörpern.

Fazit:

Wir haben den Eindruck, dass unsere Patienten, wenn sie vom Lungenfacharzt kommen, nicht gut kurzfristig oder langfristig eingestellt sind.

Eine Behandlung, den Asthmatiker so zu behandeln, dass man mit Stufe III beginnt und dann zügig auf Stufe II oder Stufe I heruntergehen. Wenn es akut schlechter wird, Notfallspray dazu oder eine Stufe höher gehen.

Fazit:

In der Gruppe wird häufig diese Kombination aus ICS und LABA eingesetzt. Bei Hyperreagiblem Bronchialsystem und bei quälendem, länger anhaltendem Reizhusten nach Virusinfekt.

Im Grunde spart die Bedarfsmedikation mit ICS/LABA die Menge an inhaliertem ICS. Auch die Akzeptanz der Patienten könnte damit steigen, allerdings auf Kosten der Symptomkontrolle.

Revolution in der Lipidtherapie, wirklich?

Reaktion auf den aktuellen Artikel (The Lancet 1/2020 Wang et al.):

Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants

- Systematisches Review und Metaanalyse von 52 RTCs (Cochrane Central Register, bis zu 6/2019)
- Geht von dem CCT-Konzept aus (Lancet 2015)
- N = 327 037
- Durchschnittliches Follow-up 3,7 Jahre
- Fragen:
 - KV-Risiko im Zusammenhang mit LDL
 - KV-Mortalität
 - Benefit bei DM und chron. NI
 - Medikamentöse Sicherheit, NW-Profil
- Einschluss-Kriterien:
 - Medikamente: Statine, Ezetimib, PCSK9-H
 - > 1000 patient-years of follow-up
 - KV-Outcomes
 - Follow-up > 6 Monate
 - Kontrolle:
 - Plazebo
 - Mono- vs. Kombitherapie
 - Niedrig vs hochdosiert
- Endpunkte: KV-Ereignisse (ACS, Schlaganfälle)
- Ergebnisse:
 - Jede LDL-Reduktion um 1 mmol/L assoziiert mit 19% Senkung des relativen Risiko (RR) der KV-Ereignisse
 - LDL-Reduktion als stärkster prädiktiver Wert der Rate von KV-Ereignissen
 - Effekt beobachtet für Statine, Ezetimib und PCSK9-H auch
 - Effekt konsistent in allen LDL-Subgruppen (no-threshold)
 - Effekt ähnlich in allen Altersgruppen
 - Keine signifikante Unterschiede bei DM oder chron. NI
 - Relativ niedrige Rate von NW
- Kritische Punkte:
 - 52 RCTs ziemlich heterogen (NNTs, follow-ups, verschiedene Statine und PCSK9-H, verschiedene Dosierung, primäre vs. sek. Prävention, HR vs. RR etc.)
 - Kontroverse Extrapolation statistischer Ergebnisse von vorhandenen RCTs (und v.a. CCTs)
 - Keine endpunktsnachgewiesene Assoziation zwischen der LDL-Reduktion und KV- und Gesamtmortalität
 - Zusammenhang zwischen LDL-Reduktion und Senkung der KV- und Gesamtmortalität nicht linear sondern log-linear
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2405875/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12103306>
 - Markante Unterschiede zwischen relativen und absoluten Risiko bei hohen NNTs, NW-Risiko bleibt aber gleich!
 - Hohe NNTs für ein verhindertes Ereignis
 - Aggregierte Studiendaten, keine Trendeffekte über die Zeit zu berücksichtigen

- Nur in vereinzelt Studien hohe vs. niedrige Dosis desselben Statins
 - Nur wenig Studien für primären Endpunkt positiv
 - Nur selten LDL-Ziel < 70 mg/dl erreicht
 - LDL als Surrogatparameter weniger valid
 - Enorme Diskrepanz zwischen RCTs- und Real-world-Bedingungen (NW, Adherence etc.)
- Fazit von aktueller Datenlage:
 - Aktuelle Metaanalyse (The Lancet 1/2020 Wang et al.) von LZ-Endpunkten (KV-Mortalität) nicht überzeugend, mit vielen methodischen Schwächen und ohne Einfluss auf die Gesamtmortalität
 - Aktuelle kardiologische Leitlinien:
 - **2013 ACC/AHA:**
 - <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>
 - Fire-or-forget
 - Empfehlung des Risk-Calculators
 - **2016 ESC/EAS:**
 - <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995>
 - Treat-to-target
 - 3 Risikogruppen nach LDL-Spiegel
 - Hochrisiko-Gruppe:
 - “Signifikante” PTCA-Plaques
 - “Signifikante” CD-Plaques
 - DM mit Organkomplikationen
 - 3 weitere Risikofaktoren
 - GFR < 30 ml/min
 - Hochrisiko-LDL-Ziel < **70** mg/dl (“the lower the better”)
 - PCSK9-H nur vorsichtig erwogen (“may be considered”)
 - **2019 ESC/EAS:**
 - <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353>
 - Treat-to-target
 - Weitere Ausweitung der Hochrisiko-Gruppe und Verschärfung der LDL-Zielwerte
 - Praktisch keine Unterschiede zwischen der primären und sekundären Prävention mehr
 - Vorliegende RCTs mit PCSK9-H ohne Einfluss auf die KV- oder Gesamtmortalität (ODYSSEY-OUTCOME 2018, EMPATHY 2019)
 - <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1801174>
 - https://www.ijstage.ist.go.jp/article/jat/23/8/23_33563/article
 - Nur in einer RCT (FOURIER 2017) die KV-Mortalität (nicht die Gesamtmortalität) um absolut 1,5% seltener, aber in der Subgruppe aus Europa die KV- und Gesamtmortalität im Vergleich mit Placebo sogar erhöht!
 - <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1615664>
 - Hochrisiko-Gruppe neu definiert:
 - Nicht nur bildgebende sondern auch klinisch “dokumentierte” atherosklerotische Gefäßerkrankung
 - DM1 > 20 Jahre OHNE Organkomplikationen
 - Sonst Hochrisiko-Gruppe von 2016
 - Neues Hochrisiko-LDL-Ziel < **55** mg/dl (“as low as possible”)
 - PCSK9-H deutlich empfohlen (“highly recommended”)
 - G-BA sieht für beide PCSK9-H (Evolocumab und Alirocumab) keinen Zusatznutzen
 - https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3468/2018-09-06_AM-RL-XII_Evolocumab_D-345_BAnz.pdf
 - https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3774/2019-05-02_AM-RL-XII_Alirocumab_D-409_BAnz.pdf

- Nur 2!!! von 21 ESC-LL-Autoren haben keine Interessenkonflikte, 70% aller Interessenkonflikte sind die PCSK9-H!!!
<https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2019&S=08DB01>
<https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2019&S=32>

- Die weitere Ausdehnung der Leitlinien (2019 ESC/EAS) bis dato von keinen Endpunkt-RCTs belegt
- Treat-to-target (im Vergleich mit fire-and-forget) bis dato in keiner randomisierter Endpunktstudie überzeugend belegt, mit mehr NW belastet und mit hohen Kosten assoziiert
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214597>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067804>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814710>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249516>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15325833>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2405875/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62291/>
- Hochdosis-Simvastatin bringt offenbar keinen Zusatznutzen, mit deutlicher Zunahme der Myopathien
https://www.arznei-telegramm.de/html/2004_09/0409094_01.html
- Für Rosuvastatin fehlen entsprechende klinische Nutzenbelege
https://www.arznei-telegramm.de/html/2008_12/0812119_01.html
- Atorvastatin bei CCS nicht belegt
https://www.arznei-telegramm.de/html/2005_04/0504041_01.html
https://www.arznei-telegramm.de/html/2005_03/0503506_01.html
- Ezetimib nicht ausreichend belegt
https://www.arznei-telegramm.de/html/2015_06/1506058_01.html
- PCSK9-Hemmer nicht ausreichend belegt
https://www.arznei-telegramm.de/html/2016_01/1601400_01.html
https://www.arznei-telegramm.de/html/2015_11/1511109_01.html
- Unklare LZ-Effekte der Hypocholesterinämie auf den Hirnstoffwechsel (potenzieller Zusammenhang mit Demenz, MS etc.)
- Sehr ungünstiges Kost-Nutzen-Verhältnis bei dem Treat-to-target-Strategie, v.a. bei neuen PCSK9-H (z.B. Evolocumab bis 1000 €/mo)
[https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(17\)30500-3/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(17)30500-3/fulltext)
https://www.arznei-telegramm.de/html/2017_04/1704034_01.html
- Aktuell laufende PCSK9-H-Kampagne mit "seeding-trials" die Indikation auszuweiten (ODYSSEY-Programm mit 14 Studien für Alirocumab, PROFICIO-Programm mit 20 Studien für Evolocumab)
https://mfprac.com/web2019/07/literature/literature/Cardiology/PCSK9I_Everett.pdf
https://www.arznei-telegramm.de/html/2018_12/1812098_01.html
- Bei Torcetrapib sogar um 25% erhöhte!!! KV-Mortalität (ILLUMINATE-Studie)
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0706628>

Hauptquellen:

<https://deximed.de/home/b/endokrinologie-stoffwechsel/krankheiten/uebergewicht-und-fettstoffwechselstoerungen/hyperlipidaemie/#therapie>
https://www.arznei-telegramm.de/html/2019_11/1911089_01.html
https://www.arznei-telegramm.de/html/2018_06/1806052_01.html
<https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2015&S=30>
<https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2015&S=88DB01>
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>

LDL-Cholesterin nach Schlaganfall: Vergleich zweier unterschiedlicher Therapieziele.

Arzneimittelbrief

- ❖ Das LDL-Cholesterin (LDL-C) wird in vielen Studien als Surrogat-Parameter für Aussagen zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität verwendet. Nach Studienergebnissen führt die Senkung des LDL-C durch ein Statin zu einer proportionalen Abnahme des kardiovaskulären Risikos.
- ❖ **Pro 1mmol LDL-C-Senkung (=38,7mg/dl) durch ein Statin sinkt das Risiko** für ein klinisch bedeutungsvolles kardiovaskuläres Ereignis („MajorcvE“: Herzinfarkt, koronare Revaskularisation, Tod durch Koronare Herzerkrankung, Schlaganfall) **relativ um 22%** (1).
- ❖ Dieser Zusammenhang ist für andere Lipidsenker, wie Nikotinsäure, Fibrate, CETP-Hemmer (Cholesteryl-Ester-Transfer-Protein), Ezetimib und PCSK9-Hemmer nicht bzw. **nicht im gleichen Ausmaß nachgewiesen** (2).

Was ist unklar:

Ob zur Prävention von cvE mit Statinen ein bestimmter LDL-C-Zielwert angestrebt („Treat-toTarget“-Strategie) oder ob einfach die höchste tolerierte Statin-Dosis ohne LDL-C-Messwerte verordnet werden sollte („Fire and Forget“). Derzeit wird, zumindest von den europäischen Kardiologen, die zielwertgesteuerte Behandlung propagiert (1). Bei Risikopatienten hinsichtlich „MajorcvE“ soll das LDL-C demnach „as low as possible“ sein (vgl.3).

Da mit Statinen das LDL-C dosisabhängig **maximal um 50% gesenkt werden kann**, soll zum Erreichen dieses Therapieziels alles eingesetzt werden, was derzeit zur Verfügung steht: Statin in Hochdosis plus Ezetimib plus PCSK9-Hemmer. Es fehlen jedoch nach wie vor Studien, die diese „Treat-toTarget“-Strategie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte validieren.

Fazit: Die randomisierte kontrollierte TST-Studie hat zwei verschiedene LDL-Cholesterin-Zielwerte in der Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA bei Patienten mit atherosklerotischer Grunderkrankung untersucht.

Sie kommt zu dem Ergebnis, dass Patienten von niedrigeren LDL-C-Zielvorgaben (<70mg/dl) profitieren können. Allerdings erreichte nur jeder zweite Patient den niedrigen Zielwert, und bei einem weiteren Drittel wurde die Behandlung vorzeitig abgebrochen. **Dies wirft die Frage auf, wie realistisch solche Vorgaben in der täglichen Praxis umgesetzt werden können. Zudem hat sich in dieser Studie erneut gezeigt, dass sehr niedrige LDL-C-Werte mit einer höheren Inzidenz von Diabetes und hämorrhagischen Insulten assoziiert sind.**

Fazit:

Ist theoretisch gut, aber praktisch haben wir keinen Zusatznutzen von PCSK9-Hemmern. Die absolute Risikoreduktion ist nicht wirklich überzeugend.

Ungünstiges Kosten-Nutzen-Profil.

Die Indikation sollte sehr eng gefasst werden.

Fazit:

Wir alle sehen die starke weitere Senkung des LDL kritisch für die Lebensqualität der Patienten. Und dass man so viele Medikamente wie möglich dafür einsetzen soll, finden wir nicht zielführend. Die Gesamtschau des Patienten ist uns wichtiger.

Spiro SG, Shah PL, Rintoul RC, et al.

Sequential screening for lung cancer in a high-risk group: randomised controlled trial: LungSEARCH: a randomised controlled trial of Surveillance using sputum and imaging for the EARly detection of lung Cancer in a High-risk group.

Eur Respir J. 2019 Oct 17;54(4).

Abstract

BACKGROUND: Low-dose computed tomography (LDCT) screening detects early-stage lung cancer and reduces mortality. We proposed a sequential approach targeted to a high-risk group as a potentially efficient screening strategy.

METHODS: LungSEARCH was a national multicentre randomised trial. Current/ex-smokers with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were allocated (1:1) to have 5 years surveillance or not. Screened participants provided annual sputum samples for cytology and cytometry, and if abnormal offered annual LDCT and autofluorescence bronchoscopy (AFB). Those with normal sputum provided annual samples. The primary end-point was the percentage of lung cancers diagnosed at stage I/II (nonsmall cell) or limited disease (small cell).

RESULTS: 1568 participants were randomised during 2007-2011 from 10 UK centres. 85.2% of those screened provided an adequate baseline sputum sample. There were 42 lung cancers among 785 screened individuals and 36 lung cancers among 783 controls. 54.8% (23 out of 42) of screened individuals versus 45.2% (14 out of 31) of controls with known staging were diagnosed with early-stage disease (one-sided $p=0.24$). Relative risk was 1.21 (95% CI 0.75-1.95) 0.82 (95% CI 0.52-1.31) for early-stage or advanced cancers, respectively. Overall sensitivity for sputum (in those randomised to surveillance) was low (40.5 with a cumulative false-positive rate (FPR) of 32.8%. 55% of cancers had normal sputum results throughout. Among sputum-positive individuals who had AF sensitivity was 45.5% and cumulative FPR was 39.5%; the corresponding measures for those who had LDCT were 100% and 16.1%, respectively.

CONCLUSIONS: Our sequential strategy, using sputum cytology/cytometry to select high-risk individuals for AFB and LDCT, did not lead to a clear stage shift did not improve the efficiency of lung cancer screening.

Fazit:

Diese Studie konnte die Risikogruppe für ein mögliches Screening mit Low-dose-CT für das Lungenkarzinom nicht weiter eingrenzen. Bisher empfehlen die deutschen und europäischen Fachgesellschaften noch kein flächendeckendes Screening.

In einer großen amerikanischen Studie mit pos. Evidenz erscheint die absolute Risikoreduktion von 0,4% nicht wirklich beeindruckend und die hohe Rate an falsch pos. Befunden ist problematisch. Wir sollten eher bei Symptomen und Risikogruppen aufmerksam sein.

Fazit:

Wir screenen eigentlich nicht. Wir schicken Patienten mit Symptomen mit Raucheranamnese noch zum Röntgen-Thorax, besser wäre ein Low-dose-CT.

Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2020 Jan 2; 382 (1): 20-28. (Original Study)

McMaster/Arzneimittelbrief

Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass Alkoholkonsum dosisabhängig die Häufigkeit von Vorhofflimmern (Vofli) steigert und häufiger mit Rezidiven von Vofli nach erfolgreicher Ablation, aber auch mit strukturellen Veränderungen des linken Vorhofs (Vergrößerung, Fibrosierung) assoziiert ist (1). Ein starker Alkoholkonsum ist außerdem assoziiert mit Erkrankungen, die selbst Vofli begünstigen, wie obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, arterielle Hypertonie und Linksherzinsuffizienz. Schon bei einem regelmäßigen Konsum von ≥ 7 alkoholischen Getränken pro Woche (sog. Standard-Drinks à 12 g Alkohol, entspricht etwa 2 Liter Bier oder 0,7 Liter Wein) können Folgeschäden auftreten. Nach Studien zur Änderung der Lebensgewohnheiten bei Übergewichtigen gibt es Hinweise, dass sich eine Reduzierung des Alkoholkonsums auf etwa 3 Standard-Drinks pro Woche neben einer Gewichtsabnahme auch günstig auf die Häufigkeit von Arrhythmien und Fibrosierungsprozessen in den Herzvorhöfen auswirkt (2, 3).

Jetzt wurden die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie aus Australien publiziert, die prospektiv mit offenem Design den Einfluss von Alkoholabstinenz in der Sekundärprävention des paroxysmalen Vofli untersuchte (4). Die Studie wurde aus öffentlichen Mitteln finanziert.

Eingeschlossen wurden 140 Teilnehmer im Alter von 18-85 Jahren (im Mittel 62 Jahre, ca. 85% Männer). Etwa 70% der fast 700 gescreenten Probanden waren nicht bereit, ggf. für 6-12 Monate auf Alkohol zu verzichten. Einschlusskriterium war paroxysmales Vofli mit mindestens zwei Episoden in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn oder persistierendes Vofli, das unter medikamentöser Behandlung in den Sinusrhythmus umgeschlagen war. Alle Teilnehmer konsumierten regelmäßig etwa 120 g Alkohol pro Woche (10 Standard-Drinks). Das entspricht etwa 3 Liter Bier mit 5,0 Vol.% oder 1,25 Liter Wein mit 12 Vol.% Alkoholgehalt. Ausschlusskriterium war Alkoholmissbrauch mit Abhängigkeit, eine psychiatrische Begleiterkrankung und Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $< 35\%$. Der tägliche Alkoholkonsum wurde in einem Tagebuch protokolliert. Alle Teilnehmer mussten zu Studienbeginn im Sinusrhythmus sein, mit oder ohne Antiarrhythmika.

Ergebnisse: Die 70 Teilnehmer der Abstinenzgruppe reduzierten ihren Alkoholkonsum insgesamt von $16,8 \pm 7,7$ auf $2,1 \pm 3,7$ Drinks pro Woche; das entspricht einer Reduktion auf etwa 0,63 Liter Bier oder 0,26 Liter Wein pro Woche. Komplet abstinente waren 43 Patienten. Im Vergleichskollektiv dagegen nahm der Alkoholkonsum nur gering von $16,4 \pm 6,9$ auf $13,2 \pm 6,5$ Drinks pro Woche ab. Nach 6 Monaten waren in der Abstinenzgruppe Vofli-Rezidive bei 37 der Teilnehmer registriert worden, in der Kontrollgruppe bei 51. Auch war die Zeit bis zu einem Vofli-Rezidiv in der Abstinenzgruppe länger als bei den Kontrollen (Hazard Ratio: 0,55; CI: 0,36-0,84; $p = 0,005$), und die Gesamtzeit im Vofli während des Beobachtungszeitraums von 6 Monaten halb so hoch wie bei gleichbleibendem Alkoholkonsum ($p = 0,01$). In der Kontrollgruppe mussten wegen Vofli auch mehr als doppelt so viele Teilnehmer ($n = 14$) stationär behandelt werden als in der Interventionsgruppe ($n = 6$), und die Symptome der Rezidive waren ebenfalls stärker. Zu Beginn der Studie war das mittlere Körpergewicht in beiden Gruppen gleich. Nach 6 Monaten wogen die Teilnehmer der Abstinenzgruppe im Mittel 3,7 kg weniger. Die Blutdruckwerte waren wegen zu geringer Zahl der Messungen nicht verlässlich auszuwerten.

Fazit: Weitgehende Alkoholabstinenz über 6 Monate reduzierte in einer kleinen multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie in der Sekundärprophylaxe Rezidive von Vorhofflimmern um fast 50%. Zudem kam es zu einer deutlichen Gewichtsabnahme. Alkoholkarenz ist bei Vorhofflimmern als Erstlinientherapie sehr empfehlenswert und darüber hinaus verträglicher als eine Dosissteigerung von Antiarrhythmika oder aufwändige Ablationsprozeduren.

Fazit:

Alkoholkarenz ist bei Vorhofflimmern als Erstlinientherapie empfehlenswert.

Fazit:

Auch wir haben die Erfahrung gemacht, dass Alkoholkonsum das VHF fördern kann und man Patienten raten soll, abstinenz zu sein.