

8. Journal Club in Regen

Huisarts & Wetenschap 2, Feb 2018

Inhalieren hilft nicht bei einer Erkältung

Zusammenfassung des Cochrane Review Update "Heated humidified air for the common cold".

6 Studien mit insgesamt 394 Patienten wurden entweder mit einem Standard-Inhaliergerät oder mit Placebo behandelt. Manche Studien zeigten eine klinische Verbesserung der Beschwerden, andere Studien dagegen nicht. Auch diese Version des Review stellt fest, dass keine definitive Schlussfolgerung daraus gezogen werden kann:

Steam inhalation has not shown any consistent benefits in the treatment of the common cold, hence is not recommended in the routine treatment of common cold symptoms until more double-blind, randomised trials with a standardised treatment modality are conducted.

DEGAM schreibt in der Leitlinie:

Bei einer akuten Rhinosinusitis und rez. ARS können lokale Anwendungen mit physiolog. Kochsalz-Lösung (z.B. als Nasentropfen oder –spray) und die Inhalation heißer Dämpfe (38-42°Celsius) empfohlen werden.

Fazit:

Grundsätzlich sollten wir offensichtlich Inhalieren nicht bei der Erkältung empfehlen.

Bei Sinusitis jedoch schon zur Linderung.

Wenn, dann nicht zu heißer Dampf, weil der die entzündete Schleimhaut in der Nase zu stark reizt.

Wir kritisieren keine Maßnahmen, die die Patienten bereits eingeleitet haben. Wir raten bei Bedarf lediglich zur Vorsicht (zu heißes Inhalieren – Verbrühungen, wenn Kinder im Haus sind)

Man kann zusätzlich Zink empfehlen bei Erkältung. Soll die Krankheitsdauer um 1-2 Tage verkürzen. 25mg Tabletten 3 x täglich.

Grundsätzlich sollte man den Patienten „Aufgaben“ geben, damit sie auch etwas für sich tun können. Aber nur dann, wenn es wissenschaftlich belegt ist und es der Wunsch des Patienten ist, aktiv in die Therapie mit einbezogen zu werden.

Fazit Regen:

Es bedeutet ein Einbeziehen des Patienten in die Therapie. Dies alleine stellt schon einen Wert dar.

Es stellte sich die Frage, ob Salz beim Inhalieren in Form von Aerosolen überhaupt aufgenommen werden kann.

Trockene Schleimhäute führen eher zu Infektionen. Viel trinken und Inhalieren kann helfen. Wenn inhaliert wird, nicht zu heiß, weil sonst die Nase brennt.

Zink zu Beginn der Infektion soll helfen (schwedische Studie)

Effect of Oral Dexamethasone Without Immediate Antibiotics vs Placebo on Acute Sore Throat in Adults

A Randomized Clinical Trial - Jama Network

Halsschmerzen zählen bekanntlich mit zu den häufigsten Beratungsanlässen in hausärztlichen Praxen. Laut epidemiologischen Studien sollen 5% aller primärärztlichen Konsultationen durch Kinder und 2% durch Erwachsene genau aus diesem Grunde erfolgen.

Das scheint aber nur die Spitze des Eisbergs zu sein: Nach einer (vor 35 Jahren) im kanadischen Hamilton/Ontario durchgeführten Untersuchung, gehen „nur“ zwischen 8 und 16% der Betroffenen zum Arzt. In den USA (dessen Gesundheitssystem ganz anders als in europäischen Ländern strukturiert ist), sind Halsschmerzen der häufigste Grund für eine notfallmäßige Krankenhausaufnahme – in die HNO-Abteilung...

Obwohl Pharyngitiden meist viral bedingt sind und nach rund einer Woche von alleine wieder verschwinden, werden (noch zu) viele Patienten antibiotisch behandelt; im UK rund 60%. Eitrige Komplikationen sind jedoch explizit selten und kommen mit oder ohne antibiotische Therapie etwa gleichhäufig vor, wie die nachfolgende Tabelle aus einer englischen Studie mit fast 15.000 hausärztlichen Halsschmerz-Patienten zeigt

Dass die Gabe von Corticoiden (bei pädiatrischen und erwachsenen) Patienten mit Pharyngitis eine Schmerzlinderung bewirken kann, ist keine ganz neue Erkenntnis.

Die älteste klinische Studie, die ich finden konnte, stammt aus den USA und ist vor 24 Jahren publiziert worden. Die neueste kommt aus Großbritannien und ist Mitte April 2017 in der JAMA erschienen. Von 565 randomisierten Teilnehmern (mittleres Alter 34 Jahre; 75.2% Frauen) erhielten 288 1x10mg Dexamethason, 277 Placebo. Die Beschwerden waren unter dem Corticoid nach 48 Stunden signifikant besser, nicht aber nach 24 Stunden. Nur rund ein Drittel der Patienten wurde parallel antibiotisch behandelt.

Fazit:

Wir haben Bauchschmerzen, bei jedem Patienten diese hohe Dosis Kortison zu geben. Bei Patienten, die unbedingt fit werden müssen (Vortrag halten, Urlaub etc.), kann es ein „Ass im Ärmel“ sein. Es sollte aber die Ausnahme bleiben. Patienten sollten auf jeden Fall über die potentiellen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Fazit Regen:

Die Immunsuppression muss bedacht werden. Das kann ein hoher Preis für den Patienten darstellen. Die Gruppe nutzt diese Option nur in besonders begründeten Sonderfällen (s.o.).

Wir würden grundsätzlich eher den Spontanverlauf abwarten.

McMaster

Wachholz PA, Nunes VDS, Polachini do Valle A, et al. Effectiveness of probiotics on the occurrence of infections in older people: systematic review and meta-analysis.

Age Ageing. 2018 Feb 3. pii: 4836979. doi: 10.1093/ageing/afy006. (Review)

Hintergrund: Infektionskrankheiten bei Älteren führen oft zur erhöhten Mortalität und Probiotika sollten die Infektionsraten mindern.

Ziel: Erfassung der Effektivität und Sicherheit von Probiotika bei Infektkrankheiten bei älteren Patienten

Methods: Syst. Review und Metaanalyse von randomisierten, placebokontrollierten Studien (Recherche in verschiedenen Database). Effektivität outcome: Auftreten von Infekten, Lebensqualität. Mortalität und durchschnittliche Krankheitsdauer pro Episode. Sicherheit outcome: Nebenwirkungen.

Ergebnisse: 15 Artikel ausgewertet, insges. 5916 Patienten, Durchschnittsalter 75,21 J. Die Wirkung von Probiotika war nicht signifikant besser als Placebo was Infekte, NW, Mortalität oder Krankheitsdauer betrifft.

Konklusion: Aktuelle (low-quality) Evidenz unterstützt die Verordnung von Probiotika zur Reduktion der Infekthäufigkeit nicht, wobei auch keine Bedenken bestehen was Sicherheit (i.e. NW) betrifft

Fazit:

Beim Reizdarm ist es leitliniengerecht, Probiotika zu geben.

Wir empfehlen es eher nicht für die Indikation „Infekte bei Älteren vorzubeugen“

Fazit Regen:

Medikamentös werden wir eher nichts empfehlen. Eher einen ungesüßten Naturjoghurt, der viel preiswerter ist. Zudem ist Perenterol bei immungeschwächten, multimorbiden Patienten möglicherweise schädlich.

Grundsätzlich muss bedacht werden, dass das Mikrobiom wohl für die Immunabwehr als immer wichtiger erkannt wird.

Tab. 5-1 Evidenzgrade unterschiedlicher Probiotika-Stämme in Abhängigkeit des prädominanten RDS-Symptoms.

Probiotika-Stamm	RDS Schmerz/Bläh-Typ	RDS Schmerztyp	RDS Obstipationstyp
Bifidobacterium infantis 35624	B		
Bifidobacterium animalis ssp. lactis DN-173 010	B		C
Lactobacillus casei Shirota	B		B
Lactobacillus plantarum	C		
Lactobacillus rhamnosus GG		B ¹	
E. coli Nissle 1917			C
Kombinationspräparate		C	

¹ Nur an Kindern gezeigt.

Therapie des Harnwegsinfektes: Wie sicher ist Trimethoprim?

In der 2017 publizierte S3-Leitlinie „Harnwegsinfektion“

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044k_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf

heißt es: „Für die Therapie der Zystitis sind Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroloxin, Pivmecillinam oder Trimethoprim gleichwertig zu empfehlen. Fluorchinolone und Cephalosporine werden nicht empfohlen“.

Das Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; 2012) rät primär zu Nitrofurantoin als Mittel der ersten Wahl; auch TMP wird - bei akzeptabler Resistenzlage – als Ersttherapie eingeordnet. Bei einer GFR <60 ml wird von Nitrofurantoin allerdings abgeraten

Bezüglich Arzneimittelsicherheit zeigen Untersuchungen, dass TMP und Kombinationen von TMP (Cotrimoxazol = Trimethoprim + Sulfametoxazol) können alleine - also ohne Renin-Angiotensin-Blocker – einen akuten Anstieg des Kaliumspiegels auslösen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Renin-Angiotensin-Blockern und TMP Kombination (Cotrimoxazol) einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes assoziiert ist.

Ob TMP alleine aber zu plötzlichem Herztod oder sogar erhöhter Mortalität führt, ist bislang unbekannt.

Britische Wissenschaftler haben jetzt eine große Kohortenstudie vorgelegt, deren repräsentative Daten aus der hausärztlichen Clinical Practice Research Datalink stammen. Untersucht wurden über einen Zeitraum von gut 18 Jahren Erwachsene über 65, die innerhalb von drei Tagen nach der Diagnose Harnwegsinfekt eine Antibiotikaverordnung für TMP, Amoxicillin, Cefalexin, Ciprofloxacin oder Nitrofurantoin erhielten.

Klinische Endpunkte waren akute Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie bzw. Tod innerhalb von 14 Tagen nach Erhalt des Antibiotikarezeptes.

Berücksichtigt (und durch logistische Regression adjustiert) wurden auch potentielle Verzerrungsfaktoren wie z.B. Alter, Geschlecht, Komorbidität, BMI, Raucherstatus, Alkoholgenuss, Kreatinin-Ausgangswert oder Einnahme von Renin-Angiotensin-Blockern und kaliumsparenden Diuretika.

Die mittlere Nachverfolgungszeit betrug 9.1 Jahre.

Unter den 1.191.905 Patient/innen über 65 Jahren wurden 178.238 Individuen mit mindestens einer solchen Antibiotikaverordnung identifiziert. Die am häufigsten verschriebenen Antibiotika waren TMP (59%), gefolgt von Nitrofurantoin und Cefalexin (je 15%) sowie Amoxicillin und Ciprofloxacin (je 5%). Amoxicillin diente als Referenzsubstanz.

Die Ergebnisse dokumentieren unter den 178.238 Teilnehmern

1.345 Episoden einer akuten Niereninsuffizienz

648 Episoden einer Hyperkaliämie und

2.214 Todesfälle

Die folgende Grafik zeigt, dass *TMP statistisch signifikant mit akuter Niereninsuffizienz und Hyperkaliämie assoziiert ist, nicht jedoch mit erhöhter Sterblichkeit*. Interessant erscheint zudem, dass Nitrofurantoin als einzige Substanz eine deutlich niedrigere Mortalität aufweist.

Trotz penibler Methodik und sorgfältig aufgeführten Limitationen (z.B. konnte natürlich nicht gesichert werden, ob die Patienten die verordneten Antibiotika in der Apotheke einlösten bzw. auch einnahmen): Es handelt sich hier um eine, wenn auch sehr große, Beobachtungsstudie, die grundsätzlich anfällig für Störfaktoren ist und keine Kausalität beweisen kann. Auf eine kontrollierte Studie allerdings werden wir bis zum Sankt-Nimmerleinstag warten müssen – der logistische und finanzielle Aufwand wäre nicht zu leisten.

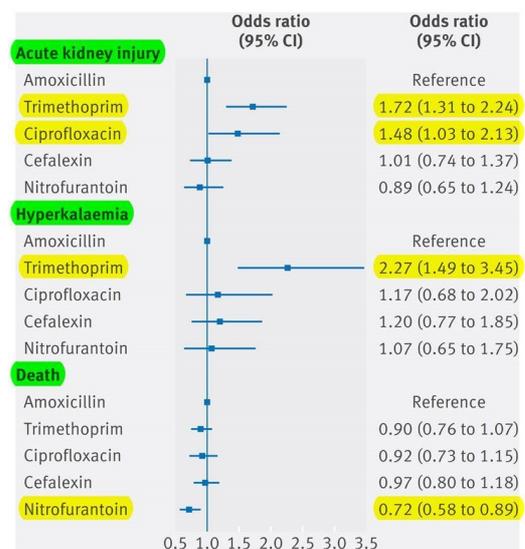


Fig 2 | Odds ratios (95% confidence intervals) comparing the odds of acute kidney injury, hyperkalaemia, and death in the 14 days following initiation of different antibiotic drugs for treatment of urinary tract infection

Quintessenz:

- Bei Harnwegsinfekten erhöht TMP (im Vergleich zu Amoxicillin) in den ersten zwei Wochen nach Verordnung das *Risiko einer akuten Niereninsuffizienz pro 1000 Fälle um n=2* und das *Risiko einer Hyperkaliämie um n=1*. Die Sterblichkeit wird nicht erhöht. Dies gilt ausschließlich für Patienten über 65 Jahre!
- Die Daten zeigen, dass auch Ciprofloxazin mit einem erhöhten Risiko einer akuten Niereninsuffizienz assoziiert ist!

Wie muss man angesichts der hier vorgelegten Daten insbesondere die Sicherheit von TMP als Antibiotikum bei akuten, unkomplizierten Harnwegsinfekten einschätzen?

Für die tägliche Praxis könnte man geneigt sein, *Nitrofurantoin* klar den Vorzug zu geben. Könnte... [Eine differenzierte Analyse zu anderen Antibiotika, die von der S3-Leitlinie als gleichwertig eingeschätzt werden (neben Nitrofurantoin und TMP sind das Fosfomycin-Trometamol, Nitroxolin und Pivmecillinam, siehe <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=195299>), kann hier aus Platzgründen nicht erfolgen.

Klar ist aber, dass *Chinolone und Cefalosporine keine Mittel der Wahl bei unkomplizierten Harnwegsinfekten* sind. Pivmecillinam und Fosfomycin-Trometamol werden vom *arznei-telegramm* als Reservemittel eingestuft].

Nitrofurantoin

ist von allen potentiell geeigneten Antibiotika am kostengünstigsten und weist konstant sehr geringe Resistenzraten auf. Das Nebenwirkungsrisiko in der Dosis von 2x100 mg für 3 (-5) Tage ist eher gering: Laut einer Analyse des arznei-telegramms von 2016 während ca. 30 J 52 Störungsmeldungen..bei Anwendung bis zu einer Woche 2-100 mg. Aber Cave: Nierenfunktion GFR unter 60 ml ist Nitrofurantoin Kontraindiziert.

Trimetoprim;

laut Ärzteblatt sind gleichwertig, jedoch TMP hat höhere Resistenz als Nitrofurantoin aber Nieren sicherer (bis GFR 10 ml). Laut Ärzteblatt sollte es nicht als Mittel der erste Wahl ansetzen ,falls Resistenz Lage für E.coli über 20% liegt. In S3 Leitlinien ist TMP sicherer eingestuft. Herr Kochen meint dass es aber noch revisionsbedürftig ist...

Fazit:

Es nervt, dass ständig anderen Antibiotika empfohlen werden. Man kann sich kaum noch auskennen. Grundsätzlich sollten wir aber nach der lokalen Resistenzlage gehen.

Fazit Regen:

Wir sind alle verwirrt – und genervt. Alle verschiedenen Antibiotika werden in verschiedenen Leitlinien und Studien unterschiedlich empfohlen.

Wahrscheinlich ist es gleich, für welches man sich entscheidet. Man sollte die lokale Resistenzlage beachten und die aktuell gültigen Leitlinien.

Wichtig ist, die Ausschlusskriterien der einzelnen Antibiotika zu beachten (Nitrofurantadin und GFR<60).

Arzneimitteltelegramm

Keine Schmerzmittel gegen unkomplizierte Zystitis

Um die Bildung von Resistenzen zu vermindern, soll der Gebrauch von Antibiotika optimiert und reduziert werden. Vor diesem Hintergrund und mit Verweis auf die ICUTI-Studie¹ mit Ibuprofen (IBUPROFEN ABZ u.a. Generika; [a-t 2016; 47: 39](#)) kann der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zu Harnwegsinfektionen zufolge bei Frauen mit leichten bis mittelgradigen Beschwerden einer unkomplizierten Zystitis eine alleinige symptomatische Therapie als Alternative zur antibiotischen Behandlung erwogen werden.² Im direkten Vergleich lindert das Schmerzmittel Symptome allerdings schlechter als das Antibiotikum Fosfomycin (MONURIL, Generika) und geht häufiger mit Pyelonephritis einher (2,1% versus 0,4%).¹ Eine aktuelle, in der Schweiz durchgeführte randomisierte Doppelblindstudie bestätigt die Bedenken hinsichtlich der Sicherheit: 253 im Mittel 37 Jahre alte Frauen mit unkomplizierter Zystitis und seit durchschnittlich 3,4 Tagen bestehenden Beschwerden nehmen drei Tage lang zweimal täglich 75 mg retardiertes Diclofenac (VOLTAREN RETARD, Generika) oder den Gyrasehemmer Norfloxacin (400 mg; BARAZAN, Generika) ein. Zusätzlich wird den Frauen Fosfomycin zur Einnahme nach drei Tagen mitgegeben, falls die Beschwerden persistieren sollten. Symptommfreiheit nach drei Tagen (primärer Endpunkt) erreichen mit Diclofenac deutlich weniger Frauen als mit Norfloxacin (54% vs. 80%, Differenz 27%, 95% Konfidenzintervall [CI] 15% bis 38%). Im Median sind die Beschwerden nach vier Tagen vs. zwei Tagen verschwunden. Rekonsultationen wegen Harnwegsinfektionen sind unter dem nichtsteroidalen Entzündungshemmer signifikant häufiger (20% vs. 8%), insbesondere aber auch Pyelonephritiden (5% vs. 0%). Die Antibiotikaeinnahme innerhalb von 30 Tagen (einschließlich Norfloxacin und Fosfomycin) wird hingegen von 98% auf 62% gesenkt (Differenz 37%, 95% CI 28% bis 46%).³ Aufgrund der fehlenden Plazebokontrolle bleibt unklar, ob Diclofenac überhaupt einen Nutzen hat oder der Schaden überwiegt. Wir raten daher von NSAR zur alleinigen Therapie einer unkomplizierten Zystitis ab. Um Antibiotikagebrauch und Resistenzrisiko zu verringern, erscheint es uns unverändert ratsam, Frauen mit geringen Symptomen zu erläutern, dass die Beschwerden auch ohne antibiotische Therapie abklingen können, und mit ihnen zu besprechen, dass sie ausreichend trinken und das verordnete Antibiotikum gegebenenfalls erst dann besorgen und einnehmen, wenn eine Besserung der Beschwerden innerhalb von 48 Stunden ausbleibt. Weder Fosfomycin noch Norfloxacin beurteilen wir hierfür als Mittel der Wahl, sondern ziehen Trimethoprim (INFECTOTRIMET) oder Nitrofurantoin (FURADANTIN RETARD, Generika) vor ([a-t 2016; 47: 43-5](#)), –Red

Fazit:

Die alleinige Gabe von NSAR bei der Zystitis sollte nicht empfohlen werden. Man kann dies mit den Patienten als eine Option besprechen, sollte aber bedenken, dass es zu mehr Pyelonephritiden kommen kann (5% vs 0%).

Wenn die Patienten mit einer Selbstmedikation beginnen, können sie sicher mit einem NSAR anfangen. Wenn sie in die Praxis kommen, bestehen die Beschwerden ja länger und wir sollten ihnen ein Antibiotikum geben.

Fazit Regen:

Keine generelle Empfehlung für alle Patienten, denn Schmerzmittel können evtl. einen kritischen Verlauf verdecken.

Eigentlich haben die meisten Patienten schon vor dem Erstkontakt Maßnahmen ergriffen. Wir sehen also die Erkrankung nicht im Anfangsstadium.

Supportives NSAR ist grundsätzlich in Ordnung (bei entsprechender Klinik).

Bei noch leichten Verläufen kann man erst NSAR geben, aber gibt ein Rezept für ein Antibiotikum mit. Falls die Symptome sich verschlechtern, kann dies selbstständig eingenommen werden.

Warmes Fußbad kann beim unkomplizierten Harnwegsinfekt helfen.