

20. Journal Club

Horton-Stiftung

Wirksamkeit und Sicherheit von Glutamin, verglichen mit Placebo, bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom mit Diarrhoe nach enteraler Infektion

Hintergrund:

Ein Reizdarmsyndrom (Abdominalschmerzen, Blähungen) mit Diarrhoe kann die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen. Die therapeutischen Möglichkeiten sind beschränkt und die Wirksamkeit oft unbefriedigend. Bisher ist keine wirksame Therapie beschrieben bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (mit Diarrhoe) das nach einem enteralen Infekt aufgetreten ist. Pathogenetisch scheint dabei eine Hyperpermeabilität der Darmwand eine Rolle zu spielen.

Glutamin ist eine Aminosäure und ist für den Energiehaushalt der Zellen relevant. Ein Mangel an Glutamin führt zu einer Atrophie des Darmwandepithels und zu einer Hyperpermeabilität. Diese Hyperpermeabilität, die Mitverursacherin des Durchfalls ist, kann mit Glutamin verringert werden.

In dieser Studie wird die Wirksamkeit von oralem Glutamin, verglichen zu Placebo, bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom (mit Diarrhoe), das nach einem enteralen Infekt auftrat, untersucht.

Studiendesign und Methode:

Randomisierte Studie; an zwei Zentren in den USA

Einschlusskriterien:

- 18 bis 72-jährige Patienten mit einem Reizdarmsyndrom mit Diarrhoe, welche die Rome II Kriterien erfüllten
- Dokumentierte enterale Infektion (klinisch; Stuhlkulturen waren nicht erforderlich) im Jahr vor Einschluss in die Studie
- Erhöhte intestinale Permeabilität (bestimmt mit dem Laktulose/Mannitoltest; Verhältnis der Urinkonzentrationen der beiden Substanzen nach oraler Einnahme einer definierten Dosis nach einer bestimmten Zeit)

Ausschlusskriterien:

- Inflammatorische Darmerkrankungen, Zöliakie
- Überempfindlichkeit gegen Glutamin
- Eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion, Schwangerschaft und noch andere

Interventionen:

- Gruppe 1: Glutamin-Pulver, 5 g oral, drei Mal täglich, für 8 Wochen
- Gruppe 2: Placebo-Pulver (Whey-Protein, das ist ein Molkeproteinprodukt) im gleichen Rhythmus

Primärer Outcome

- Reduktion von ≥ 50 Punkten im IBS-SS (irritable bowle syndrome severity score). Eine Reduktion um 50 oder mehr Punkte wird als klinisch relevant angesehen.

Sekundäre Outcomes

- Stuhlfrequenz, Stuhlform und intestinale Permeabilität

Resultat:

- Fast 300 Patienten wurden gescreent, 115 wurden in die Studie eingeschlossen.
- Das mittlere Alter lag bei gut 30 Jahren, zwei Drittel waren Frauen, der mittlere IBS-SS score lag bei 300 Punkten, die durchschnittliche Stuhlfrequenz pro Tag war etwas höher als 5.
- Der primäre Endpunkt, eine Verbesserung des IBS-SS Scores um mehr als 50 Punkte, war bei 80% der Patienten in der Glutamin-Gruppe beobachtbar und in der Placebogruppe bei 6% der Patienten.
- Die mittlere tägliche Stuhlfrequenz sank in der Glutamin-Gruppe von etwas mehr als 5 auf knapp unter 3; in der Placebogruppe blieb die Frequenz konstant bei über 5 Stuhlentleerungen pro Tag.
- Ebenso verbesserte sich die Form des Stuhls in der Glutamin-Gruppe und die Permeabilität nahm deutlich ab, und blieb gleich in der Placebo-Gruppe.
- In beiden Gruppen traten keine gravierenden Nebenwirkungen auf, die häufigsten in der Publikation angegebenen Nebenwirkungen waren Abdominalschmerzen und Blähungen. Beides sind aber auch Symptome des Reizdarmsyndroms (Bedeutung bleibt unklar).

Kommentar:

- Bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom (mit Diarrhoe), das nach einer enteralen Infektion auftrat und eine Hyperpermeabilität nachweisbar war, scheint orales Glutamin einen relativ stark positiven Effekt zu haben.
- Es werden grössere Studien folgen und dann wird sich herausstellen, ob die Wirksamkeit so gross ist wie in dieser Studie.

Literatur:

Zhou Q et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. Gut 2018. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315136.

Fazit:

Wo bekommt man das Glutamin? Petra fragt beim Apotheker nach.

Wir tun uns hart, die Diagnose „Reizdarm“ überhaupt zu stellen.

Bei Patienten mit gesicherter Diagnose und nach Infekt wäre es eine Option - wo man sowieso nur wenige Therapieoptionen hat.

Therapieempfehlungen Vortrag Frederik Mader beachten.

Fazit Regen:

Beobachtungsintervall der Studie nicht ausreichend lang, um nachhaltigen Effekt nach Absetzen des Glutamins zu beurteilen.

Der Erfolg der sogenannte FODMAP Diät ist auch begrenzt, so dass es zumindest eine Option ist.

Glutamin gibst es nicht in der Apotheke, aber als Nahrungsergänzungsmittel in der Onlineapotheke bei überschaubaren Kosten.

Triple-Therapie: Unklarer Nutzen, Klarheit beim Risiko

Der Nutzen einer Triple-Therapie (Antikoagulans, ASS und P2Y₁₂-Hemmer) bei Stent-Patienten mit Vorhofflimmern bleibt umstritten. Laut neuen Studien bringt eine Triple-Kombination keine Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse und zusätzlich deutliche Zunahme von Blutungen.

Vorhofflimmern bei Stent-Patienten nicht selten

Etwa 5–10 % aller Koronarpatienten im Katheterlabor haben schon Vorhofflimmern, was nach CHA₂DS₂-VASc-Score eine Antikoagulation als Schlaganfallprophylaxe erfordert. Das Koronarstenting andererseits verlangt eine Rezidivprophylaxe mit zwei Thrombozytenhemmern.

Die Balance zwischen Antithrombose und Blutung

Die Behandlungsstrategie bei der Triple-Therapie muss beide Risiken (Thrombose, Blutung) wahrnehmen. Die bisherigen Leitlinien haben bisher geraten beide Strategien zu kombinieren (Antikoagulation plus duale anti-Plättchen-Therapie). Dadurch steigt jedoch das Blutungsrisiko an.

Schon vier Studien gegen lange Triple-Therapie

In den letzten Jahren wurde viel die kleine **WOEST-Studie (2013)** diskutiert, dass in dieser Situation auf Tripletherapie (inklusive ASS) verzichtet werden kann ([Dewilde WJ et al. Lancet. 2013;381\(9872\):1107-15](#)). Unter dualer Therapie (P2Y₁₂-Inhibitor plus Vitamin-K-Antagonist) haben sich deutlich weniger Blutungen und geringer Gesamtmortalität gezeigt. In der **ISAR-TRIPLE-Studie 2014** (600 Teilnehmer, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00776633>) wurden zwei Triple-Therapieregime unterschiedlicher Dauer (6 Wochen versus 6 Monate) verglichen. Bei der Hälfte wurde nach 6 Wochen P2Y₁₂-Inhibitor abgesetzt und die duale Therapie (ASS plus VKA) bis insgesamt 6 Monate fortgesetzt.

Die andere Hälfte erhielt die Triple-Therapie über die ganze Zeit sechs Monate. Die Inzidenz ischämischer Ereignisse wurde durch Verkürzung der Therapie nicht signifikant erhöht (4,0 versus 4,3 Prozent). Bei Blutungsrate zeigte sich dann doch einen Vorteil des verkürzten Regimes (20,5 versus 27,9 Prozent).

Die größere **PIONEER-AF-PCI-Studie 2016** ([Gibson CM et al. N Engl J Med. 2016;375:2423-34](#)) hat die Beobachtung bestätigt. Die Blutungsraten haben sich unter dualer Therapie (niedrig dosierter Rivaroxaban und P2Y₁₂-Inhibitor) im Vergleich zur Triple-Therapie deutlich reduziert.

Die **RE-DUAL PCI-Studie 2017** (2.725 Patienten mit VHF, [Cannon CP et al. N Engl J Med. 2017;377:1513-24](#)) fördert auch das Konzept der dualen Therapie (hier P2Y₁₂-Inhibitor plus Dabigatran) mit wenigen Nebenwirkungen und vergleichbarem Benefit.

ESC Konsensus-Dokument

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) hat **2014** unter Mitbeteiligung mehrerer Fachgesellschaften ein „Konsensus-Dokument“ ([2014;35\(45\):3155-79](#)) verfasst. Es geht um eine generelle Empfehlung für antithrombotische Prophylaxe bei PCI-Stent-Patienten.

Die Triple-Therapie sollte je nach Blutungs- ([HAS-BLED-Score](#)) und Ischämierisiko ([CHA₂DS₂-VASc-Score](#)) mindestens **4 Wochen** und maximal **6 Monaten** dauern.

ACS Leitlinien (ESC 2015)

https://leitlinien.dgk.org/files/2016_Kommentar_Akutes_Koronarsyndrom_NSTE_ACS.pdf

Die PCI-Stent-Patienten mit klarer Indikation für eine OAK (nichtvalvuläres Vorhofflimmer, CHA2DS2-VASc Score ≥ 2) sollten eine Triple –Therapie erhalten (I-C-Empfehlung).

Es gibt die Therapie-Stratifizierung nach Blutungsrisiko (HAS-BLED-Score) vor.

Bei niedrig/intermediärem Blutungsrisiko (HAS-BLED ≤ 2) empfiehlt sich eine Dreifachtherapie (ASS plus Clopidogrel plus Antikoagulans) für zunächst **6 Monate**, gefolgt von einer Zweifachtherapie (ASS oder Clopidogrel plus Antikoagulans) für weitere 6 Monate erhalten (IIaC-Empfehlung).

Bei Patienten mit sehr hohem Blutungsrisiko (HAS-BLED >2) ist eine Dreifachtherapie für **1 Monat**, gefolgt von einer 11-monatigen Zweifachtherapie empfohlen (IIb-B-Empfehlung).

Von einer Dreifachtherapie mit Ticagrelor oder Prasugrel wird aufgrund des in Studien nachgewiesenen deutlich erhöhten Blutungsrisikos grundsätzlich abgeraten (III-C-Empfehlung).

Im Gegensatz zu den alten Leitlinien wird auch bei Patienten mit Indikation zur OAK generell der Einsatz von DES der neuen Generation anstelle von „bare metal stent“ (BMS) empfohlen (IIa-B-Empfehlung).

Bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern sind in der aktuellen Leitlinie die NOAKs als therapeutische Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten zugelassen, auch wenn der Stellenwert und die Sicherheit von NOAKs gegenüber VKA bei Patienten mit ACS und Indikation zur oralen Antikoagulation bislang noch nicht abschließend geklärt ist.

Zur postinterventionellen Dauertherapie (>1 Jahr) der VHF-Patienten empfehlen aktuellen Leitlinien primär eine Monotherapie (VKA oder NOAK). Eine duale Therapie (OAK plus einer antithrombozytären Substanz) kann jedoch bei Patienten mit hohem Risiko für eine erneute Koronarschämie in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko erwogen werden.

Ergebnisse dezidierter randomisierter Studien zu Klärung der optimalen antithrombotischen Langzeittherapie liegen aktuell jedoch nicht vor, werden aber möglicherweise durch die laufende OAC-ALONE-Studie geliefert.

Fazit:

Es gibt eigentlich keine aktuelle Empfehlung, die alle aktuellen Studienergebnisse umsetzt.

Man versucht, die Therapiedauer insgesamt zu verkürzen, um das Risiko zu senken. Der Benefit bleibt offensichtlich gleich.

Für uns ist es extrem schwierig, die Empfehlung des Krankenhauses zu modifizieren.

Fazit Regen:

Viele Patienten die einen hohen CHADS VASc Score und damit eine Indikation zur Antikoagulation haben, erreichen entsprechend auch einen hohen HAS BLED Score und gehören somit zu der Gruppe mit erhöhtem Blutungsrisiko, wo eine kürzere Dauer der Triple-Therapie angezeigt ist. Diese individuelle Abwägung, was ist für meinen Patienten das richtige Therapieziel, wie ist die Blutungsgefahr und die Präferenz des Patienten, müssen wir letztlich als Hausärzte vornehmen, das erfolgt nicht im Krankenhaus;

Infomed-Screen

Nichtpharmakologische Therapie bei Menschen mit kognitiven Einschränkungen

Hintergrund: Zur Förderung von Menschen mit kognitiven Einschränkungen im Alter gibt es verschiedene nichtmedikamentöse Maßnahmen. Häufig werden unstrukturierte und nichtevidenzbasierte Interventionen eingesetzt. Die im Pflegeheim bereits evaluierte Mehrkomponententherapie MAKs (motorisch, alltagspraktisch, kognitiv, sozial) wird in der vorliegenden Studie in Tagespflegeeinrichtungen (TPE) untersucht.

Methode: Es wurde eine clusterrandomisierte kontrollierte, einfach verblindete Studie mit einer 6 Monate dauernden Interventionsphase durchgeführt; daran nahmen 362 Menschen mit kognitiven Einschränkungen in 32 TPE teil. Die mit multiplen Regressionsanalysen zu überprüfende Hypothese war, dass die MAKs-Therapie zu einem statistisch signifikant und klinisch relevant besseren Verlauf der kognitiven (Mini-Mental Status Examination, MMSE) und alltagspraktischen Fähigkeiten (Erlangen Test of Activities of Daily Living in Persons with Mild Dementia or Mild Cognitive Impairment, ETAM) im Vergleich zur üblichen Versorgung in der Kontrollgruppe führt. Die primäre Analyse bezog sich auf „per protocol“, ergänzt durch eine Auswertung gemäß „intention to treat“ (ITT) als Sensitivitätsanalyse. Explorativ wurden die sekundären Zielgrößen Sozialverhalten und neuropsychiatrische Symptome analysiert.

Ergebnisse: In der primären „per protocol“-Analyse war nach 6 Monaten in der Interventionsgruppe der MMSE-Wert (Cohen's $d = 0,26$; $p = 0,012$) sowie der ETAM-Wert für die alltagspraktischen Fähigkeiten (Cohen's $d = 0,21$; $p = 0,012$) statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe. Die ITT-Analyse ergab ebenfalls im MMSE und im ETAM nach 6 Monaten einen statistisch signifikanten Effekt in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Cohen's $d = 0,21$; $p = 0,033$ beziehungsweise Cohen's $d = 0,20$; $p = 0,019$). Der sekundäre Endpunkt neuropsychiatrische Symptome zeigte sich in der Interventionsgruppe günstiger (Cohen's $d = 0,23$; $p = 0,055$).

Schlussfolgerung: Die MAKs-Therapie erwies sich bei zu Hause lebenden Menschen mit milder kognitiver Einschränkung (MCI) bis mittelschwerer Demenz, die regelmäßig eine Tagespflegeeinrichtung besuchen, als wirksam. Die bundesweite Teilnahme von 32 TPE weist auf eine hohe externe Validität hin.

Fazit:

In den modernen Lebensformen (keine Großfamilien mehr) ist die Beschäftigung der älteren und dement werdenden Patienten nicht mehr effektiv möglich. Diese selbstverständlichen Aktivitäten können aufwändig in Tageskliniken umgesetzt werden. Wir können auf diese Möglichkeit intensiver hinweisen. Auch Depressive scheinen von diesen Angeboten zu profitieren.

Fazit Regen:

Interessanter Aspekt der Studie war, dass eine höhere Frequenz der multimodalen Therapie keinen besseren Nutzen bringt.

Vor dem Hintergrund der marginalen Wirksamkeit der Antidementiva (in Frankreich z.B. werden diese nicht mehr durch die Krankenkasse erstattet) ist die Alltagsaktivierung ein wichtiger Teil der Therapie. Dafür gibt es zunehmend gute Beispiele auch in einzelnen Pflegeheimen;

NEJM Juli 2018: Clopidogrel und Aspirin beim akuten Schlaganfall und TIA (POINT Studie)

Hintergrund:

Risiko für einen Schlaganfall innerhalb 90 Tagen nach Minor stroke oder TIA beträgt zwischen 3-15%. Aspirin kann Schlaganfälle um ca. 20 % reduzieren.
bisher keine leitlinienempfehlung zu doppelter Plättchenhemmung.

RCT: Patienten mit Minor stroke oder High Risk TIA bekommen entweder Clopidogrel (75 mg plus 600 mg Loading Dose) plus Aspirin (50-325 mg) oder Aspirin alleine plus Placebo

Primärer Outcome:

kombinierter Endpunkt mit Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod durch vaskuläres Ereignis innerhalb von 90 Tagen

Sicherheitsoutcome: schwere Blutungen (symptomatische intracranielle Hämorrhagie, intraoculäre Blutung mit Sehverlust, Bluttransfusionen, KH Aufenthalt oder Tod bedingt durch Hämorrhagie)

Studienpopulation:

4881 Patienten an 269 Studienorten

TIA: Score von 4 oder mehr auf der ABCD2 Skala

Minor stroke 3 oder weniger auf NIHSS Skala

Patienten, die nicht für eine Lyse oder endovaskuläre Therapie geeignet sind.

Ergebnisse:

5% (121/2432) vaskuläre Ereignisse in der Kombinationstherapie

6,5% (160/2449) vaskuläre Ereignisse nur Aspirin

0,9 % 23 Patienten relevante Blutungsereignisse in der Kombinationsgruppe

0,4 % 10 Patienten relevante Blutungsereignisse mit Aspirin alleine

Studie wurde bei 84% der geplanten eingeschlossen Patienten abgebrochen, da signifikant weniger Ereignisse und signifikant mehr Blutungen in der Kombinationsgruppe.

Der primäre Endpunkt war hauptsächlich durch die ischämischen Schlaganfälle bestimmt.

Interessanterweise traten die meisten Ereignisse innerhalb der ersten Woche nach dem initialen Schlaganfall/TIA auf.

Autoren schätzen, dass von 1000 Patienten mit Kombinationstherapie ca. 15 Pat. vor ischämischen Ereignissen geschützt werden könnten, aber bei 5 Patienten eine schwere Blutung verursacht wird.

Industrieeinfluss: Gesponsert von national Institute of neurological disorders and stroke, Sanofi stellt für 75 % die Medikation zur Verfügung, sonst kein Industrieeinfluss

Fazit:

Es sind nur kleine Effekte (1,5%) zu sehen, dafür mehr Blutungen (0,5%). In den Leitlinien ist dies noch nicht umgesetzt.

Für uns wieder sehr schwierig, weil wir hier die Empfehlung aus der Klinik wieder auf die Ebene des Patienten „herunterbrechen“ müssen.

Fazit Regen:

Bisher wird dieser neue Ansatz der doppelten Plättchenhemmung bei Schlaganfall oder TIA noch nicht als Empfehlung in den Klinken umgesetzt;

Degam Benefit 08/2018

blitz-a-t: Diabetes mellitus: FOURNIER-Gangrän unter SGLT-2-Hemmern

04.09.2018 12:59

Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA warnt vor einer seltenen, aber schwerwiegenden nekrotisierenden Fasziiitis der Genitalien oder des Perineums (FOURNIER-Gangrän) unter SGLT-2-Hemmern wie Dapagliflozin (FORXIGA, in XIGDUO; a-t 2013; 44: 1-3) oder ▼ Empagliflozin (JARDIANCE; a-t 2014; 45: 75 und 2016; 47: 65-6).

Die Behörde überblickt in den fünf Jahren zwischen März 2013 und Mai 2018 zwölf Berichte über die potenziell lebensbedrohliche bakterielle Infektion in Verbindung mit den bei Typ-2-Diabetes zugelassenen Mitteln. Die betroffenen Patienten, darunter fünf Frauen, sind bei Auftreten der Gangrän – 7 Tage bis 35 Monate nach Therapiebeginn – 38 bis 72 Jahre alt. Sie müssen stationär und chirurgisch behandelt werden, zum Teil sind mehrfache, entstellende Operationen notwendig. Vier entwickeln Komplikationen, die den Krankenhausaufenthalt verlängern bzw. bei einem Patienten zum Tode führen. **Diabetes ist ein bekannter Risikofaktor für eine FOURNIER-Gangrän.**

- Unter anderen Antidiabetika (Biguanide, DPP-4-Hemmer, Insuline, Sulfonylharnstoffe) identifiziert die Behörde für einen Zeitraum von 34 Jahren diesbezüglich aber nur insgesamt sechs weitere Meldungen, die zudem ausschließlich Männer betreffen.

Vermutlich bedingt durch die pharmakologisch induzierte Glukosurie erhöhen SGLT-2-Hemmer das Risiko genitaler Infektionen, die meist leicht bis mittelschwer verlaufen.

Zusammenfassung:

Patienten sollen darüber informiert werden, bei Druckempfindlichkeit, Rötung oder Schwellung von Genitalien oder im Bereich des Perineums mit Fieber über 38 °C oder allgemeinem Unwohlsein umgehend einen Arzt aufzusuchen.

Bei Verdacht auf FOURNIER-Gangrän, die rasch fortschreiten kann:

- soll unverzüglich mit einem Breitspektrumantibiotikum behandelt,
- gegebenenfalls ein chirurgisches Debridement eingeleitet,
- der SGLT-2-Hemmer abgesetzt sowie der Blutzuckerspiegel engmaschig überwacht und adäquat eingestellt werden.

Sowieso.....

Bislang sehen wir unter den SGLT-2-Hemmern nur für Empagliflozin (JARDIANCE) Hinweise auf eine positive Nutzen-Schaden-Bilanz zur kardiovaskulären Prophylaxe bei Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes (a-t 2017; 48: 60-1).

1 FDA: Drug Safety Communication vom 29. Aug. 2018; <http://www.a-turl.de/?k=olnr>

2 GEERLINGS, S. et al.: Diabetes Res. Clin. Pract. 2014; 103: 373-81

3 Boehringer Ingelheim: Fachinformation JARDIANCE, Stand Mai 2018

▼ = Vorsicht: 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung

Redaktion arznei-telegramm®

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH

Bergstr. 38 A, Wasserturm, D-12169 Berlin, Fax: +49 30-79 49 02-20

<https://www.arznei-telegramm.de>, E-Mail: kontakt@arznei-telegramm.de

Handelsregister: HRB 24207B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg

Geschäftsführer: Wolfgang BECKER-BRÜSER

Fazit:

Wir setzen es sowieso nur selten ein, und wenn, dann bei Hochrisikopatienten. Patienten sollen darüber informiert werden, bei Druckempfindlichkeit, Rötung oder Schwellung von Genitalien oder im Bereich des Perineums mit Fieber über 38 °C oder allgemeinem Unwohlsein umgehend einen Arzt aufzusuchen.