

35. Journal Club Regen

Mittwoch, 28.7.2021

Neue NVL zu Diabetes mell. Typ 2:

<https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/diabetes-2aufl-vers1.pdf>

DEGAM-Anwenderversion als Addendum zur Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes:

https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Interdisziplinaere%20Leitlinien/NVL-001_Typ-2-Diabetes/DEGAM%20Anwenderversion/nvl-001_DEGAM%20Anwenderversion_redakt_030621.pdf

Übersicht Vor- und Nachteile Antidiabetica:

https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Interdisziplinaere%20Leitlinien/NVL-001_Typ-2-Diabetes/DEGAM%20Anwenderversion/nvl-001_Übersicht%20Antidiabetika_DEGAM-AV_1%20Seite_070621.pdf

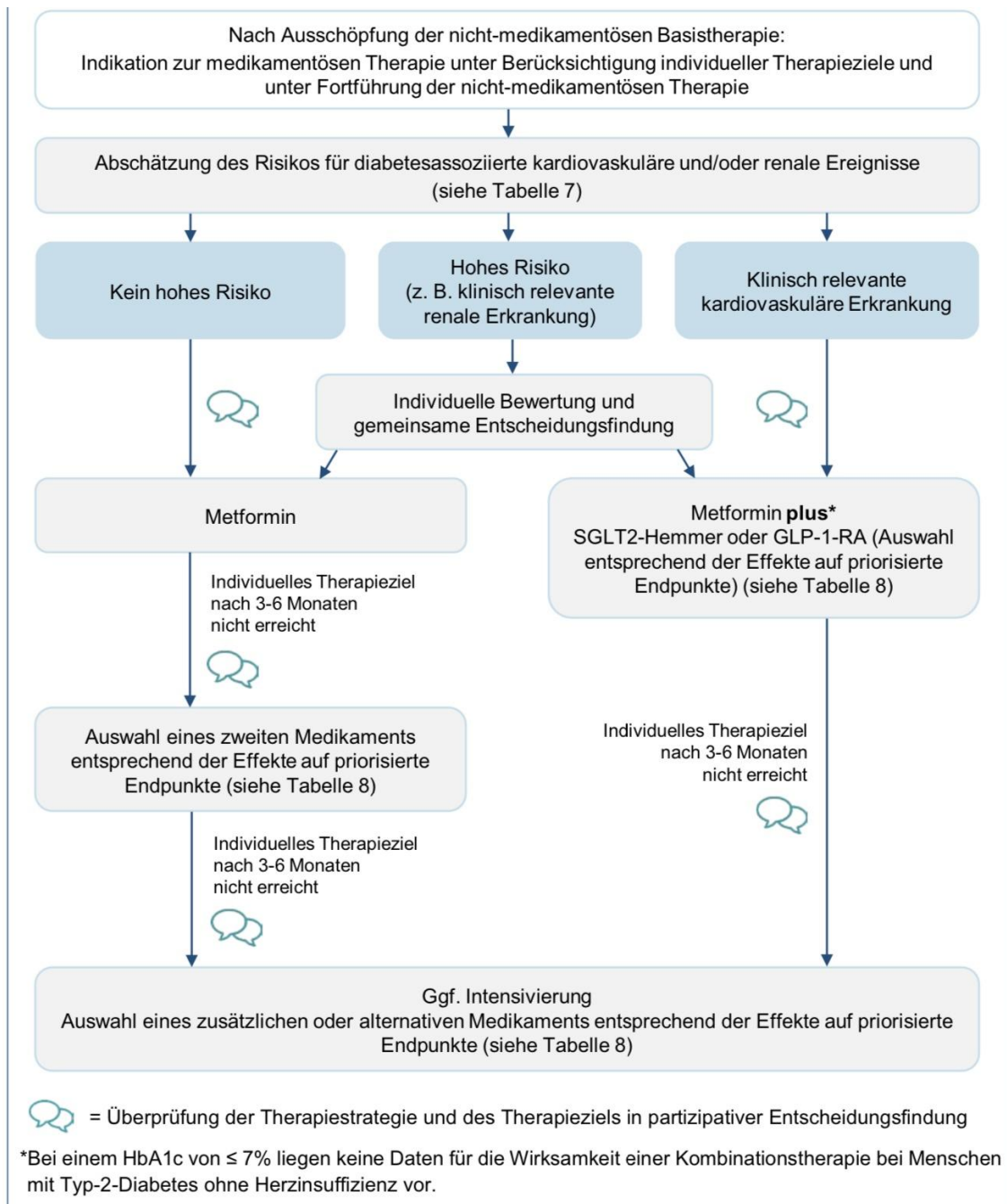
Unterstützend Patientenblätter:

<https://www.patienten-information.de/patientenblaetter/diabetes-medikamente>

<https://www.patienten-information.de/patientenblaetter/diabetes-gliflozine-glutide>

Immerhin gibt es jetzt in der neuen NVL keine 2 komplett verschiedenen Handlungsempfehlungen bei der medikamentösen Therapie mehr. Der Dissens zwischen DDG und DEGAM ist jetzt in den entsprechenden Anwenderversionen als Addendum zur NVL konkretisiert.

Algorithmus Medikamentöse Therapie DM 2



Konkretisierungen DEGAM zum Algorithmus medikamentöse Therapie:

Ad 2.3a:

Wenn Metformin allein nicht ausreicht, um das individuell vereinbarte HbA1c-Ziel zu erreichen, sollte bei fehlenden kardiovaskulären Vorerkrankungen eine Kombination mit Glibenclamid angeboten werden.

ad 2.3b

Wenn der kombinierte Einsatz von Metformin und Glibenclamid nicht mehr ausreicht, sollte bei Patienten und Patientinnen ohne kardiovaskuläre Erkrankung Glibenclamid abgesetzt und Empagliflozin oder nachrangig Liraglutid angeboten werden.

Ad 2.3.c

Wenn der kombinierte Einsatz von Metformin und Empagliflozin nicht mehr ausreicht, sollte bei unter 70-Jährigen mit HbA1c >7,5 % und über 70-Jährigen mit HbA1c >8,5 % zunächst humanes Basalinsulin zur Nacht angeboten werden.

ad 2.3d

Wenn nicht sichergestellt ist, dass die Betroffenen das NPH-Basalinsulin vor Injektion schwenken können, sollte abgewogen werden, ob anstelle des Wechsels auf ein langwirksames Analogon nicht besser der Pflegedienst oder Angehörige eingebunden werden können.

ad 2.5.2/2.5.3b

Wird eine Substanz aus den Gruppen der Gliflozine oder GLP-1-Rezeptorantagonisten verwendet, sollten Empagliflozin oder Liraglutid bevorzugt werden. Unabhängig von einem Diabetes haben ansonsten Dapagliflozin, Empagliflozin und Sotagliflozin einen Stellenwert bei schwerer Herzinsuffizienz.

ad 2.5.2/2.5.3c

Ein Nutzen von Empagliflozin bzw. Liraglutid ist belegt

a) für Patientinnen und Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen oder schwerer Herzinsuffizienz

und

b) bei einem HbA1c >7,0 % unter der vorbestehenden Therapie, wenngleich der Nutzen von der HbA1c-Senkung unabhängig zu sein scheint.

Eine neue Metaanalyse hat gezeigt, dass SGLT-2-Hemmer Infarktrate und Sterblichkeit geringgradig auch bei Menschen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen senken können.

Bei 5-jähriger Behandlung mit Empagliflozin beträgt die NNT für Mortalität bei Herzkranken 40, bei Pat. mit 3 Risikofaktoren (RF) 67, bei <3 RF 200.

Der Effekt von Liraglutid ist etwas schwächer – die entsprechenden NNT liegen bei 83, 143 und 500.

ad 2.5.5a

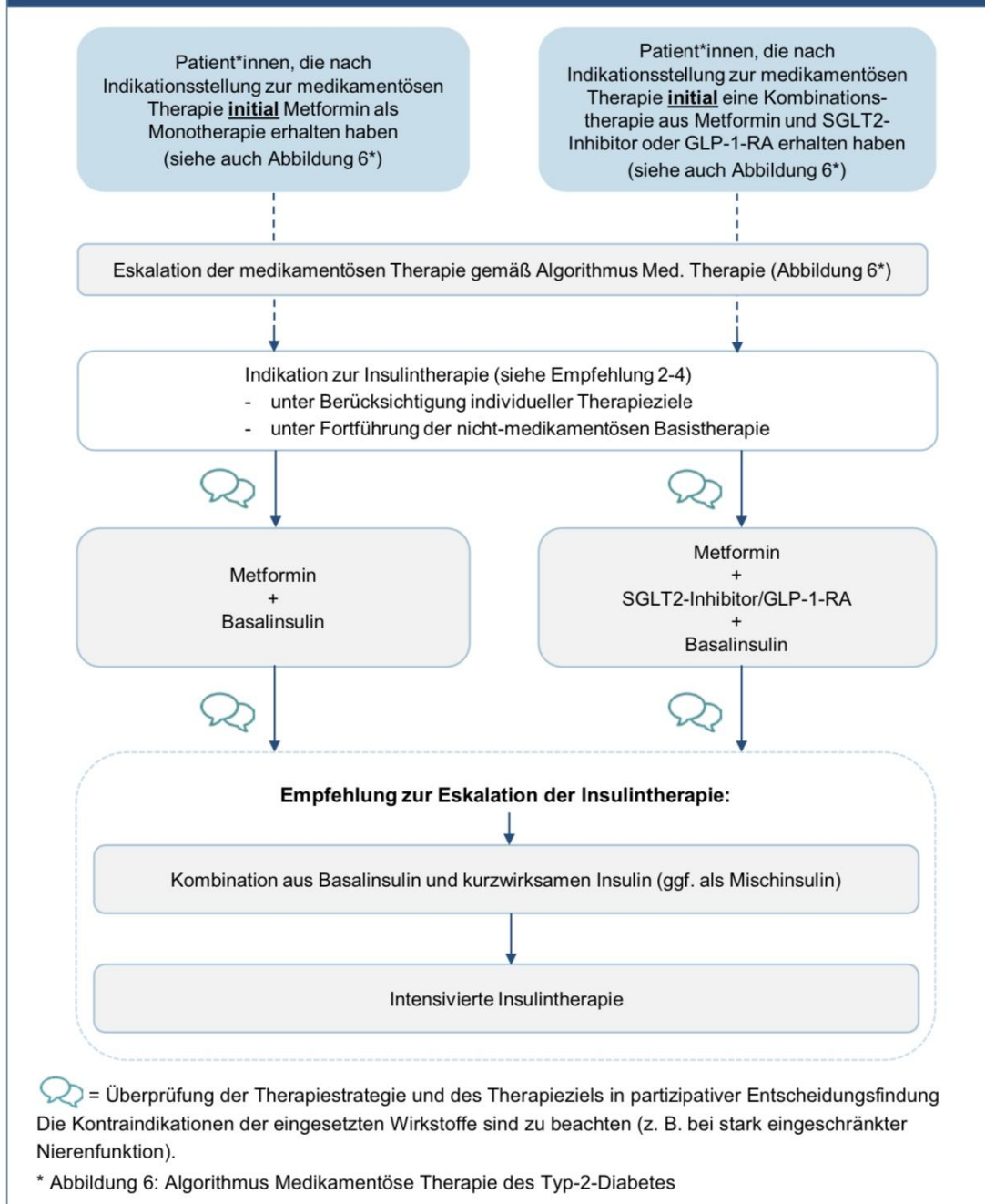
DDP-4-Hemmer (vorzugsweise Sitagliptin) können als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischem Diabetes allenfalls angeboten werden, wenn

-andere Substanzen nicht vertragen oder abgelehnt werden und Symptomfreiheit hergestellt werden soll.

-bei Niereninsuffizienz CKD IV und V (eGFR < 30 bzw. < 15 ml/min) eine Insulin-Behandlung durch die Patientin/den Patienten kategorisch abgelehnt wird. In dieser Situation kann alternativ auch Repaglinid angeboten werden.

Algorithmus Insulintherapie

Abbildung 7: Algorithmus Insulintherapie



Bemerkungen:

1. Metformin nach wie vor die erste Wahl
 - wenn keine KI vorliegt (C2, schwere CKD etc)
 - positives Nutzen-Risiko-Kosten-Verhältnis
 - Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761999/>
2. Zweite Wahl bei der Therapieintensivierung?
 - Basalinsulin
 - gute Nutzen-Kosten-Bilanz (niederdosiertes NPH-Insulin)

- <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf>
- kein LZ-Zusatznutzen
<https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-016-0120-z>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774276/>
- kardio-neutral
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549676/>
- Glibenclamid
 - Hypoglykämierisiko (HWZ bis 10h!), bei NI die Kumulierung möglich
https://dosing.de/popup_niere.php?monoid=327
 - erhöhte KV-Mortalität! (vs. Glimepirid kardio-neutral)
<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1479164112465442>
- DPP4-I
 - negatives Nutzen-Kosten-Verhältnis
 - kein LZ-Zusatznutzen
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362863/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536101/>
 - Sitagliptin kardio-neutral (vs. Saxagliptin)
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1501352>
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1307684>
 - auch bei GFR<15 möglich (Sitagliptin 25 mg/d)
https://dosing.de/popup_niere.php?monoid=626
- 3. Bei kardiovaskulären / renalen Risikopatienten die individuelle Nutzen-Risiko- Stratifizierung erforderlich
 - Krankheitsrisiko vs. Arzneimittelrisiko (z.B. Hypotonie bei SGLT2-I)
<https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1091>
<https://sanjaybasu.shinyapps.io/recode/>
- 3. Bei hohem Krankheitsrisiko und akzeptablem Arzneimittelrisiko die neue Antidiabetika (SGLT2-I oder GLP1-A) einsetzbar
<https://www.bmj.com/content/372/bmj.m4573>
- 4. Nur Empagliflozin (Jardiance) von SGLT2-I und Liraglutid (Victosa) von GLP1-A ausreichend belegt
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504720>
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1603827>
- 5. Setzen wir dann die neue teure Antidiabetika auch selber ein? Wie werden dann die Diabetiker weitergeführt? Werden dann die Patienten über mögliche Nebenwirkungen ausreichend aufgeklärt?

Fazit:

Es wird klarer, welche Subgruppen der Diabetiker von neuen Medikamenten profitieren. Das Gießkannenprinzip kann damit verhindert werden. Wir erhalten mehr Optionen für eine optimale Behandlung.

Fazit Regen:

Wir haben jetzt noch mehr Optionen, um Diabetiker mit verschiedenen Grundrisiken zu behandeln, bevor man mit Insulin beginnt. Wir können einzelne Patienten nun gezielter therapieren (Prognoseverbesserung).

Eisentherapie bei Eisenmangel ohne Anämie

Basel Institut für Klinische Epidemiologie & Biostatistik (ceb)/ CH 2020:

Kurzzusammenfassung:

Von Eisentherapie profitieren:

- **Pat. mit Restless-legs-Syndrom** (Stat. sign. Verbesserung des Schweregrades der Symptome und des Ansprechens auf die RLS-Behandlung)→ Placeboeffekte können jedoch nicht ausgeschlossen werden in 6 von 7 Studien

- **Frauen mit IDNA und Fatigue**→ Placeboeffekte können jedoch nicht ausgeschlossen werden in 4 Studien

Es scheint kein Zusammenhang zwischen den Ferritin-Ausgangswerten zu Studienbeginn und dem Ausmaß der Verringerung des Fatigue-Schweregrades zu bestehen.

Es wurde kein statistisch signifikanter Anstieg von unerwünschten oder schweren unerwünschten Nebenwirkungen bei Eisentherapie-Patient*innen im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet.

ALLERDINGS: Qualität der Evidenz aus Studien zu IDNA und Fatigue oder RLS wurde als sehr gering eingeschätzt. Trotzdem ist es laut Autor*innen wahrscheinlich, dass bei oben genannten Gruppen ein Nutzen besteht.

Eisentherapie bei Eisenmangel ohne Anämie

Die Definition und die Indikation zur Behandlung von Eisenmangel ohne Anämie (iron deficiency no anaemia, IDNA) werden kontrovers diskutiert: V.a. ob die Kosten für eine Eisentherapie in bestimmten Situationen von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) übernommen werden sollten, ist Gegenstand der Diskussion in der Schweiz. Nach dem Bundesgesetz über die Krankenversicherung (KVG) muss ein erstattungsfähiges Leiden als Krankheit eingestuft werden und die Wirksamkeit, Wirtschaftlichkeit und Angemessenheit der Behandlung nachgewiesen sein. Deshalb führte das Basel Institut für Klinische Epidemiologie & Biostatistik (ceb) ein Assessment zur klinischen Wirksamkeit und eine gesundheitsökonomische Bewertung der parenteralen Eisentherapie durch.

Bei Patient*innen mit Restless-Legs-Syndrom (RLS, acht RCTs) führte die Eisentherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Schweregrades der RLS-Symptome sowie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Ansprechens auf die RLS-Behandlung. Hinsichtlich der Endpunkte Schlaf, Schläfrigkeit, Lebensqualität, Depression und Müdigkeit wurde allerdings keine statistisch signifikante Wirkung der Eisentherapie festgestellt. Bei Frauen mit IDNA und Fatigue (vier RCTs) führte die Eisentherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Schweregrades der Fatigue sowie zu verbesserten Subscores für Lebensqualität im Bereich der psychischen, und physischen Gesundheit. Bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (ADHS, ein RCT) kam es trotz Behandlung zu keiner statistisch

signifikanten Reduktion des Schweregrades der ADHS-Stärke oder zur Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks. Dagegen verringerte sich allerdings die Anzahl der Kinder mit RLS-Diagnose statistisch signifikant. Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen (nur sieben RCTs berichteten über Sicherheitsoutcomes) wurden die unerwünschten (AEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) der drei Studienpopulationen gepoolt: Es konnte kein statistisch signifikanter Anstieg von AEs/SAEs bei Eisentherapie-Patient*innen im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden.

Die Qualität der Evidenz aus Studien zu IDNA und Fatigue oder RLS wurde als sehr gering eingeschätzt. Trotzdem ist es laut Autor*innen wahrscheinlich, dass ein erheblicher Anteil der Eisentherapie-Patienten*innen eine Verringerung des Fatigue-Schweregrades bzw. der RLS-Symptome erfährt. Zudem deutete die Metaanalyse bei Frauen mit Müdigkeit darauf hin, dass kein Zusammenhang zwischen den Ferritin-Ausgangswerten zu Studienbeginn und dem Ausmaß der Verringerung des Fatigue-Schweregrades besteht. Die Behandlung mittels parenteraler Eisentherapie bringt allerdings erheblich höhere Kosten pro Patient*in mit sich als die Behandlung mittels oraler Eisentherapie. OS

Basel Institut für Klinische Epidemiologie & Biostatistik (ceb)/ CH 2020: Iron therapy for iron deficiency without anaemia. <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/bezeichnung-der-leistungen/Re-Evaluation-HTA/iron-therapy-for-iron-deficiency-without-anaemia.pdf.download.pdf/Eisentherapie%20bei%20Eisenmangel%20ohne%20An%C3%A4mie%20-%20Full%20HTA%20Report.pdf>

Fazit:

Es wäre einen Versuch wert, betroffene Patienten zu behandeln. Die orale Gabe sollte aber gegenüber der iv-Gabe bevorzugt werden. Bzgl. der Äquivalenzdosis wird im Originalpaper 90 Tage tgl. 100 mg Eisen im Vergleich zur ein- bis zweimaligen venösen Verabreichung von 500-1000 mg Eisen genannt. s.u.

Fazit Regen:

Bei Restless legs Syndrom haben einzelne bei niedrigem Ferritin schon einen Benefit gesehen. Eisen substituieren ohne Mangel würde von uns allen nicht durchgeführt werden (Gefahr der Hämochromatose).

5.7 Appendix – Cost components details

5.7.1 Resource use

Based on input from the **clinical experts**, the following assumptions were made:

- Oral iron therapy consists of a dosage of 100 mg per day for 90 days per treatment cycle. This dosage is lower than recommended by Martius (2009), who suggests 80-100 mg per day for the first week and 200 mg per day for the rest of the cycle⁶. However, the clinical experts made the experience that hardly any patients tolerate 200 mg per day. The prescribing information differs in their recommendation between oral iron drugs included in the specialty list issued by the SFOPH (Table 43). However, the 100 mg per day recommended by the clinical experts seem to be a good approximation of the average of the different recommendations.

Table 45 Dosage recommendation from prescribing information per oral iron drug

Drug	Iron per tablet/capsule	Recommendation
Duofer®	69 mg	1-2 tablets per day
Ferro sanol®	100 mg	1-2 capsules per day
Ferrum Hausmann®	100 mg	Normally 1 capsule per day, in case of severe iron deficiency 2-3 capsules per day
Kendural®	105 mg	1 tablet per day
Maltofer®	100 mg	>12 years old and IDNA: 50-100 mg per day
Tardyferon®	80 mg	1 capsule per day

- Parenteral iron therapy consists of a dosage of maximal 500 mg per infusion. Based on the input from the clinical experts it was further assumed that 40% of the patients have two infusions per cycle and receive the second infusion 1-3 weeks after the first infusion. Consequently, 60% of the patients receive 500 mg and 40% 1000 mg per cycle. The average was 700 mg per patient. This dosage is in line with the recommendation by Martius (2009), who suggests 500-1000 mg⁶. It is also in line with the recommendation by Fehr et al. (2009), who suggest 1000 mg for ferritin concentrations <10 µg/l, and 500 mg for ferritin concentrations between 10-30 µg/l⁴. The prescribing information states that the cumulative iron dosage should be calculated according to the Ganzoni formula: total iron deficit [mg] = cumulative iron dosage [mg] = body weight [kg] x (target Hb – actual Hb) [g/dl] * 2.4 + iron depot [mg]. In case of IDNA the actual Hb is equal to the target Hb. Therefore, the dosage solely depends on the iron depot. The prescribing information recommends an iron depot of 500 mg for a body weight ≥35 kg. The recommendation for Ferinject® is a maximum of 1000 mg iron or 20 mg iron per kg body weight per day. For Venofer®, the maximum per infusion is 500 mg. The 40% of patients who receive 1000 mg per cycle (2 infusions of 500 mg) receive more than recommended according to the Ganzoni formula. However, this may be justified

Effect of Intensive Urate Lowering With Combined Verinurad and Febuxostat on Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial

Austin G. Stack, Nalina Dronamraju, Joanna Parkinson, Susanne Johansson, Eva Johnsson, Fredrik Erlandsson, and Robert Terkeltaub

Am J Kidney Dis. 77(4):481-489. Published online October 29, 2020.

Ziele: Hyperurikämie wird vermutet eine Rolle in der Entstehung und Verschlechterung eines CKD (chr. Niereninsuffizienz) zu spielen. Verinurad ist ein neuartiger Urate Transporter 1 (URAT1)-Inhibitor. Untersucht wurde die Wirkung der intensiven harnsäuresenkenden Therapie (Verinurad kombiniert mit Febuxostat) an der Albuminurie bei Patienten mit Hyperurikämie und DM Typ 2.

Study design: Um den wissenschaftlichen Wert der Studie zu maximieren und das Risiko für systemische Bias wird eine parallele Gruppe, ein doppelblindes, randomisiertes Design verwendet.

Teilnehmer: Erwachsene Patienten mit Hyperurikämie, Albuminurie und DM Typ 2.

Intervention: Die Patienten wurden 1:1 in 2 Gruppen randomisiert – Verinurad (9 mg) mit Febuxostat (80 mg) (V+F) oder Placebo einmal täglich für 24 Wochen.

Outcomes: Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Harn-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) nach 12 Wochen Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren Sicherheit, Verträglichkeit und Effekt an der GFR.

Ergebnisse: 60 Patienten wurden registriert (n=32, Verinurad mit Febuxostat; n=28 Placebo). Die UACR nach der Behandlung mit V+F war niedriger nach 1, 12 und 24 Wochen als in der Placebogruppe: -38,6% (90% CI, -60,9% vs. -3,6%), -39,4% (90% CI, -61,8% vs. -3,8%) und -49,3% (90% CI, -68,2 vs. -19,0%). Der Serum Harnsäure-Spiegel war nach der Behandlung mit V+F mit 59,6% und 63,7% niedriger nach 12 und 24 Wochen als in der Placebogruppe. Keine signifikanten Unterschiede konnten bzgl. eGFR, Serumkreatinin oder Serum Cystatin C-Spiegel festgestellt werden. V+F wurden gut vertragen.

Einschränkungen: Durch die niedrige Teilnehmerzahl und die kurze Beobachtungszeit konnte keine Aussage bzgl. der langfristigen Veränderung der GFR und UACR getroffen werden. Da Patienten mit CKD Stadium 4 und 5 ausgeschlossen wurden, kann keine allgemeine Beurteilung gemacht werden.

Konklusion: V+F reduzierte die Albuminurie und den Serum-Harnsäure-Spiegel bei Patienten mit DM Typ 2, Albuminurie und Hyperurikämie. Weitere klinische Studien sind notwendig deren Effekts an der Erhaltung der Nierenfunktion festzustellen.

Funding: die Studie wurde von Astrazeneca finanziert.

Trial registration: Registriert bei ClinicalTrials.gov unter der Studiennummer NCT03118739.

Beitrag:

[https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(20\)31072-6/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(20)31072-6/fulltext) (Stack et al.)

Es geht um neue selektive Urikosurika sog. SURI (Lesinurad 2018 EMA, Verinurad nicht zugelassen), die mit Febuxostat kombiniert werden. Von SURI gibt eigentlich fast keine Datenlage.

<https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2016/10/lesinurad-aus-expertensicht.html>

Die bisherigen Studien haben aber bei SURI potentielle renale Toxizität angedeutet, also es sollte die absolute Reserve sein.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029210/>

<https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S1-Handlungsempfehlung/053-032%20Gicht/>

Febuxostat (Adenuric) ist in DE schon seit 2010 zugelassen (2008 EMA), aber bis dato sehr wenig untersucht. Zusätzlich gibt Hinweise über mögliche kardiovaskuläre Toxizität (die KV-Mortalität erhöht i.V. mit Plazebo), also auch keine konventionelle Therapie.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527974/>

https://www.arznei-telegramm.de/html/2018_04/1804038_02.html

Zu der Studie selber:

- Pros: RCT, doppel-blind, multizentrisch, prospektiv
- Cons:
 - Ziemlich kontroverse Einleitung des Artikels (bzw die ganze Urate-CKD-Hypothese umstritten), dass die Hyperurikämie per se die Pathogenese von CKD beteiligt
 - In bisherigen größten RCTs und Metaanalysen (PERL, CKD-FIX, Mendelian-randomisation-studies) keine Kausalität nachgewiesen
 - <http://www.nephjc.com/news/allopurinol>
 - [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(20\)30936-7/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(20)30936-7/fulltext)
 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592419/>
 - Die Hyperurikämie kann einfach das Nebenprodukt von CKD sein (reverse-causation)
 - Keine klinische Endpunkte (renale oder kardiovaskuläre Mortalität, Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität, Hospitalisierung etc.)
 - stattdessen multiple Surrogatmarker (UACR, GFR, cystatin C etc.), die keine Aussage über mögliche Kausalität bzw. Prognose geben können
 - Sehr eingeschränkte Aussagekraft
 - N = 60
 - follow-up 12 bzw. 24 wo
 - Fortgeschrittene CKD wg SURI nicht involviert
 - Verinurad und Febuxostat nicht getrennt untersucht oder verglichen
 - Bei Febuxostat gibt sehr wenig Daten und bei Verinurad praktisch gar nichts
 - Ich gebe Kinga Recht, mich erinnert es auch die Causa "Entresto" mit den seeding-trials bei den neuen teuren Medis (396\$ für Lesinurad 200 mg 30 St.)
 - <https://www.drugs.com/price-guide/zurampic>

Fazit:

Klassische Pharmastudie ohne praktischen Wert. Ob erhöhte Harnsäurewerte eine Niereninsuffizienz bedingen ist nicht klar. Neuerdings eher umgekehrt.

Nichtoperative Maßnahmen bei Spinaler Stenose

Bussieres A, Cancelliere C, Ammendolia C, et al. **Non-Surgical Interventions for Lumbar Spinal Stenosis Leading To Neurogenic Claudication: A Clinical Practice Guideline.** J Pain. 2021 Apr 12.

pii:

S1526-5900(21)00188-7. doi: 10.1016/j.jpain.2021.03.147. (Evidence-based guideline)

Abstract

Lumbar spinal stenosis (LSS) causing neurogenic claudication (NC) is increasingly common with an aging population and can be associated with significant symptoms and functional limitations. We developed this guideline to present the evidence and provide clinical recommendations on nonsurgical management of patients with LSS causing NC. Using the GRADE approach, a multidisciplinary guidelines panel based recommendations on evidence from a systematic review of randomized controlled trials and systematic reviews published through June 2019, or expert consensus. The literature monitored up to October 2020. Clinical outcomes evaluated included pain, disability, quality of life, and walking capacity. The target audience for this guideline includes all clinicians, and the target patient population includes adults with LSS (congenital and/or acquired, lateral recess or central canal, with or without low back pain, with or without spondylolisthesis) causing NC. The guidelines panel developed 6 recommendations based on randomized controlled trials and 5 others based on professional consensus, summarized in 3 overarching recommendations: (Grade: statements are all conditional/weak recommendations)

Recommendation 1. For patients with LSS causing NC, clinicians and patients may initially select multimodal care nonpharmacological therapies with education, advice and lifestyle changes, behavioral change techniques in conjunction with home exercise, manual therapy, and/or rehabilitation (moderate-quality evidence), traditional acupuncture on a trial basis (very low-quality evidence), and postoperative rehabilitation (supervised program of exercises and/or educational materials encouraging activity) with cognitive-behavioral therapy 12 weeks postsurgery (low-quality evidence).

Recommendation 2. In patients LSS causing NC, clinicians and patients may consider a trial of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants. (very low-quality evidence).

Recommendation 3. For patients LSS causing NC, we recommend against the use of the following pharmacological therapies: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, methylcobalamin, calcitonin, paracetamol, opioids, muscle relaxants, pregabalin (consensus-based), gabapentin (very low-quality), and epidural steroidal injections (high-quality evidence).

PERSPECTIVE: This guideline, on the basis of a systematic review of the evidence on the nonsurgical management of lumbar spine stenosis, provides recommendations developed by a multidisciplinary expert panel. Safe and effective non-surgical management of lumbar spine stenosis should be on the basis of a plan of care tailored to the individual and the type of treatment involved, and multimodal care is recommended in most situations.

The most important message is: For patients LSS causing NC, we recommend against the use of the following pharmacological therapies: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ...opioids, ...and epidural steroidal injections.

https://www.cochrane.org/de/CD010264/BACK_operative-verglichen-mit-nicht-operativer-behandlung-bei-lumbaler-spinalstenose-verengtem

<https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=1041&typ=1&nid=59264&s=spinalkanalstenose>
<https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=1041&typ=1&nid=66341&s=spinalkanalstenose>

Fazit:

Es ist schon frustrierend, dass eigentlich nichts hilft, was wir in unserer Hand haben. Eigenübungen und Lebensstilmodifikationen sind Sache der Patienten. Wir können aber trotzdem die verschiedenen Maßnahmen individuell anwenden.

Fazit Regen:

Es muss eher eine individuelle Lösung gefunden werden, auf den Patienten zugeschnitten. Ausprobieren – nicht „nichts tun“.

Electronic cigarettes for smoking cessation (Review)

Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Notley C, Rigotti NA, Turner T, Butler AR, Fanshawe TR, Hajek P

ABSTRACT

Background

Electronic cigarettes (ECs) are handheld electronic vaping devices which produce an aerosol formed by heating an e-liquid. Some people who smoke use ECs to stop or reduce smoking, but some organizations, advocacy groups and policymakers have discouraged this, citing lack of evidence of efficacy and safety. People who smoke, healthcare providers and regulators want to know if ECs can help people quit and if they are safe to use for this purpose. This is an update of a review first published in 2014.

Objectives

To examine the effectiveness, tolerability, and safety of using electronic cigarettes (ECs) to help people who smoke achieve long-term smoking abstinence.

Search methods

We searched the Cochrane Tobacco Addiction Group's Specialized Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, and PsycINFO to 1 February 2021, together with reference-checking and contact with study authors.

Selection criteria

We included randomized controlled trials (RCTs) and randomized cross-over trials in which people who smoke were randomized to an EC or control condition. We also included uncontrolled intervention studies in which all participants received an EC intervention. To be included, studies had to report abstinence from cigarettes at six months or longer and/or data on adverse events (AEs) or other markers of safety at one week or longer.

Data collection and analysis

We followed standard Cochrane methods for screening and data extraction. Our primary outcome measures were abstinence from smoking after at least six months follow-up, adverse events (AEs), and serious adverse events (SAEs). Secondary outcomes included changes in carbon monoxide, blood pressure, heart rate, blood oxygen saturation, lung function, and levels of known carcinogens/toxicants. We used a fixed-effect Mantel-Haenszel model to calculate the risk ratio (RR) with a 95% confidence interval (CI) for dichotomous outcomes. For continuous outcomes, we calculated mean differences. Where appropriate, we pooled data from these studies in meta-analyses.

Main results

We included 56 completed studies, representing 12,804 participants, of which 29 were RCTs. Six of the 56 included studies were new to this review update. Of the included studies, we rated five (all contributing to our main comparisons) at low risk of bias overall, 41 at high risk overall (including the 25 non-randomized studies), and the remainder at unclear risk.

There was moderate-certainty evidence, limited by imprecision, that quit rates were higher in people randomized to nicotine EC than in those randomized to nicotine replacement therapy (NRT) (risk ratio (RR) 1.69, 95% confidence interval (CI) 1.25 to 2.27; $I^2 = 0\%$; 3 studies, 1498 participants). In absolute terms, this might translate to an additional four successful quitters per 100 (95% CI 2 to 8). There was low certainty evidence (limited by very serious imprecision) that the rate of occurrence of AEs was similar (RR 0.98, 95% CI 0.80 to 1.19; $I^2 = 0\%$; 2 studies, 485 participants). SAEs occurred rarely, with no evidence that their frequency differed between nicotine EC and NRT, but very serious imprecision led to low certainty in this finding (RR 1.37, 95% CI 0.77 to 2.41; $I^2 = n/a$; 2 studies, 727 participants).

There was moderate-certainty evidence, again limited by imprecision, that quit rates were higher in people randomized to nicotine EC than to non-nicotine EC (RR 1.70, 95% CI 1.03 to 2.81; $I^2 = 0\%$; 4 studies, 1057 participants). In absolute terms, this might again lead to an additional four successful quitters per 100 (95% CI 0 to 11). These trials mainly used older EC with relatively low nicotine delivery. There was moderate-certainty evidence of no difference in the rate of AEs between these groups (RR 1.01, 95% CI 0.91 to 1.11; $I^2 = 0\%$; 3 studies, 601 participants).

There was insufficient evidence to determine whether rates of SAEs differed between groups, due to very serious imprecision (RR 0.60, 95% CI 0.15 to 2.44; I² = n/a; 4 studies, 494 participants). Compared to behavioral support only/no support, quit rates were higher for participants randomized to nicotine EC (RR 2.70, 95% CI 1.39 to 5.26; I² = 0%; 5 studies, 2561 participants). In absolute terms this represents an increase of seven per 100 (95% CI 2 to 17). However, this finding was of very low certainty, due to issues with imprecision and risk of bias. There was no evidence that the rate of SAEs differed, but some evidence that non-serious AEs were more common in people randomized to nicotine EC (AEs: RR 1.22, 95% CI 1.12 to 1.32; I² = 41%, low certainty; 4 studies, 765 participants; SAEs: RR 1.17, 95% CI 0.33 to 4.09; I² = 5%; 6 studies, 1011 participants, very low certainty). Data from non-randomized studies were consistent with RCT data. The most commonly reported AEs were throat/mouth irritation, headache, cough, and nausea, which tended to dissipate with continued use. Very few studies reported data on other outcomes or comparisons and hence evidence for these is limited, with confidence intervals often encompassing clinically significant harm and benefit.

Authors' conclusions

There is moderate-certainty evidence that ECs with nicotine increase quit rates compared to ECs without nicotine and compared to NRT. Evidence comparing nicotine EC with usual care/no treatment also suggests benefit, but is less certain. More studies are needed to confirm the size of effect, particularly when using modern EC products. Confidence intervals were for the most part wide for data on AEs, SAEs and other safety markers, though evidence indicated no difference in AEs between nicotine and non-nicotine ECs. Overall incidence of SAEs was low across all study arms. We did not detect any clear evidence of harm from nicotine EC, but longest follow-up was two years and the overall number of studies was small. The evidence is limited mainly by imprecision due to the small number of RCTs, often with low event rates. Further RCTs are underway. To ensure the review continues to provide up-to-date information, this review is now a living systematic review. We run searches monthly, with the review updated when relevant new evidence becomes available. Please refer to the Cochrane Database of Systematic Reviews for the review's current status.

Fazit:

Nikotinhaltige E-Zigaretten sind zur Raucherentwöhnung in Betracht zu ziehen (absteigende Dosierung nach Möglichkeit).

Fazit Regen:

Im Grunde dürfte es gesünder sein, E-Zigarette zu rauchen. Schlimmer als normale Zigaretten kann es gar nicht sein. Unserer Erfahrung nach scheint es unter Kontrolle im Einzelfall zu klappen.

HINTERGRUND & ZIELE: Eine Reihe von Doppel-, Dreifach- und Vierfach-Therapien wurden als empirische Erstlinienbehandlungen für

Helicobacter pylori-Infektion. Allerdings fehlt es an Kenntnissen über ihre weltweite und regionale vergleichende Wirksamkeit. Wir untersuchten die

Vergleichende Effektivität aller empirisch verwendeten First-Line-Therapieschemata, die anhand einer Netzwerk-Metaanalyse veröffentlichter randomisierter kontrollierter Studien gegen die Standard-Triple-Therapien

METHODEN: Daten aus geeigneten randomisierten kontrollierten Studien wurden in eine Metaanalyse des Bayesschen Netzwerks eingegeben, um

die vergleichende Wirksamkeit empirischer Erstlinien-Therapien mit H pylori-Infektion zu untersuchen und deren Wirksamkeitsrangfolge zu untersuchen. Die

Die Rangfolgewahrscheinlichkeit für jedes Regime wurde anhand von Flächen unter kumulativen Ranglistenwerten bewertet.

ERGEBNISSE Es wurden 68 geeignete randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, die insgesamt 92 gepaarte Vergleiche mit 22.975

Patienten, die in 8 First-line-Regime randomisiert wurden.

Die Gesamtergebnisse zeigten, dass nur die Vonoprazan-Triple-Therapie und Reverse-Hybrid

Therapie erzielten Heilungsraten von >90%. Die Levofloxacin-Triple-Therapie schnitt in den westlichen Ländern am besten ab (Eradikationsrate 88,5%).

Das vergleichende Wirksamkeitsranking zeigte, dass die Dreifachtherapie mit Vonoprazan die besten Ergebnisse erzielte, während

das am wenigsten wirksame Regime (Oberflächen unter kumulativem Ranking 92,4 % bzw. 4,7 %; Odds Ratio 3,80; 95 % glaubwürdiges Intervall,

1,62-8,94).

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Für die empirische Erstlinienbehandlung der Helicobacter-pylori-Infektion erreichten die Vonoprazan-Triple-Therapie und die reverse Hybridtherapie

hohe Eradikationsraten von >90%. Die Levofloxacin-Triple-Therapie erzielte die höchsten Eradikationsraten in den westlichen Ländern. Standard

Triple-Therapie war in dieser Netzwerk-Metaanalyse das am wenigsten wirksame Regime.

Fazit:

Wir scheuen uns, Gyrasehemmer breit einzusetzen. Wir bleiben eher bei den Italian oder French Triple-Therapien. Die Resistenzlage in Deutschland ist eh sehr gut.

Fazit Regen:

Unbefriedigendes Thema – die Internisten in unserer Region bestimmen das Vorgehen. French-Triple am besten 14 Tage Antibiose (häufig Nebenwirkungen auf die Antibiose). Eine Überprüfung muss nicht unbedingt stattfinden.