

# 38. Journal Club

Mittwoch, 1.12.2021

De-Eskalation der dualen Plättchenhemmungstherapie bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom

Efficacy and Safety of Nonantibiotic Outpatient Treatment in Mild Acute Diverticulitis

Prednison zur Prophylaxe des Cluster-Kopfschmerzen?

Honey for acute cough in children

Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany

## De-escalation der dualen Plättchenhemmungstherapie bei Patienten mit Acut Koronarien

Hintergrund:

Die Duale Plättchen Hemmung Therapie ist ein Grundstein von der Behandlung des ACS geworden. Frische randomisierte kontrollierte Studien haben erforscht die Deescalation der DAPT um die Blutungskomplikationen zu senken.

Thema :

Das Ziel von dieser Studie war die Wirksamkeit und Sicherheit der Ergebnissen und einschliesslich der Deescalation der Therapie mit der potenten PPY12 Inhibitor ( z.B. Ticagrelor) und Clopidogrel oder niedrig dosierte Prasurgel zu vergleichen.

Methoden:

Durch Medline und Embase wurde durchgeschaut in jan 2021 die RCT's , welche ,die Wirksamkeit und Sicherheit der DAPT bei Patienten mit ACS geforscht haben und eine Network Meatanalyse war geleitet.

Die primer wirksame Ergbenis war kombiniert von cardiovasculäre Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall.

Die primer Blutungsergebnis waren als major und minor Blutungen definiert.

Ergebnisse:

Es wurde 15 geeignete RCT's gesucht, einschliesslich 55,798 Patienten mit ACS. Die Deescalations- Therapy war mit reduzierte Risiko für primer Blutungsergebnis verbunden. (HR: 0.48 [95% CI: 0.30-0.77] vs clopidogrel; HR: 0.32 [95% CI: 0.20-0.52] vs ticagrelor; HR: 0.36 [95% CI: 0.24-0.55] vs standard-dose prasugrel; and HR: 0.40 [95% CI: 0.22-0.75] vs low-dose prasugrel)

ohne negative Auswirkung auf der primer wirksamen Ergebnis ( Cardiovasculäre Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall unter Deesacaltion der DAPT).

Es war keine deutliche Unterschied der ischaemische oder blutungsErgebnisse zwischen Deesacaltion der Clopidogrel oder low Dose Prasugrel.

FAZIT:Im Vergleich mit anderen aufgestellten Nutzung der DAPT, die Deescalation war die wirksamste Startegie für ACS Behandlung mit dem Ergebnis : weniger Blutungsereignisse ohne Steigerung der ischaemischen Ereignisse.

Nur ein paar Bemerkungen zu dem Thema:

- die postinterventionelle Deeskalierung (ACS) habe ich bisher immer so verstanden, dass man bei DAPT (6-12 Mo) oder bei Triple-Therapie (1-6 Mo) je nach Thrombose-/Blutungsrisiko die Therapie reduziert  
<https://deximed.de/home/klinische-themen/herz-gefaesse-kreislauf/krankheiten/koronare-herzkrankheit/koronarintervention-perkutane>  
[https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-041\\_TAH/053-041\\_Neue%20Thrombozytenaggregationshemmer\\_2.Addendum\\_08-06-2021.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-041_TAH/053-041_Neue%20Thrombozytenaggregationshemmer_2.Addendum_08-06-2021.pdf)
- nach ESC-LL 2020 die Deeskalation bei Triple-Therapie sogar nach 1 Wo möglich, was noch off-label ist (evidence-grade-low)  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/14/1289/5898842>
- zum Einschätzen des Thrombose-/Blutungsrisikos nach PCI multiple Rechner zur Verfügung (z.B. PRECISE-DAPT), die aber alle zahlreiche Limits haben (Unterschiede in Patientenkohorten, Typ des P2Y12-I, Typ des Stents etc.) also nur orientierend wahrnehmen  
<http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33540514/>
- die Deeskalation in dem Review (Satoshi et al.) ist entweder die Reduktion (nach 4 Wo) von hoch- (Prasugrel /Ticagrelor) auf niederpotes P2Y12-I (Clopidogrel) oder auf niedrigdosiertes Prasugrel (1x5 mg), was auch noch Off-label-Schema ist  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/14/1289/5898842>
- die Network-Metaanalyse enthält ziemlich heterogene Trial-level-Daten (heterogeneity-bias)
- die erste Studie mit niedrigdosiertem Ticagrelor gerade im Laufe (EASTYLE 2024)
- primäre Endpunkte bei individuellen RCTs anders definiert
- In der Metaanalyse HR (hazard-ratio) mit RR (risk-ratio) verglichen aber sind nicht die gleiche Parameter (bei HR auch die Zeit des Ereignisses berücksichtigt)

Mein Fazit:

1. DAPT / Triple-Therapie weiterhin nach bisherigem Schema in fester Kombination (d.h. ASS+P2Y12-I+evtl VKA), alles andere noch off-label-use  
[https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-041\\_TAH/053-041\\_Neue%20Thrombozytenaggregationshemmer\\_2.Addendum\\_08-06-2021.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-041_TAH/053-041_Neue%20Thrombozytenaggregationshemmer_2.Addendum_08-06-2021.pdf)

2. Ticagrelor weiterhin als P2Y12-I der Wahl (Prasugrel nur bei Ticagrelor-Unverträglichkeit) [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-041\\_TAH/053-041k\\_Neue%20Thrombozytenaggregationshemmer\\_2.Amendment\\_04-2021.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-041_TAH/053-041k_Neue%20Thrombozytenaggregationshemmer_2.Amendment_04-2021.pdf)
  - die bisherige Ticagrelor-Dominanz vom ISAR-REACT-5 in Zweifel gezogen, aber für die Paradigma-Änderung weitere Evidenz erforderlich  
[https://www.arznei-telegramm.de/html/2019\\_09/1909077\\_01.html](https://www.arznei-telegramm.de/html/2019_09/1909077_01.html)
3. Therapiedauer so lange bei **DAPT** (je nach **Thrombose**-Risiko 6-12 Mo) und so kurz bei **Triple** (je nach **Blutungs**risiko 1-6 Mo) wie möglich
4. Benefit-Risiko-Rechner immer orientierend auswerten  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33540514/>

## **Fazit:**

Im Prinzip sollten wir 12 Monate Ticagrelor 2 x 90mg beim ACS einsetzen bzw. darauf umstellen.

## ***Fazit Regen:***

*Im Prinzip sollten wir 12 Monate Ticagrelor 2 x 90mg beim ACS einsetzen bzw. darauf umstellen.*

*DEGAM Leitlinie: gibt Hinweise auf das Umgehen mit der Thrombozytenaggregationshemmung in der Praxis.*

# **Mora-Lopez L, Ruiz-Edo N, Estrada-Ferrer O, et al. Efficacy and Safety of Nonantibiotic Outpatient Treatment in Mild Acute Diverticulitis (DINAMO-study): A Multicentre, Randomised, Open-label, Noninferiority Trial.**

Ann Surg. 2021 Nov 1;274(5):e435-e442. doi: 10.1097/SLA.0000000000005031. (*Original study*)

**Ziel:** Eine milde akute Divertikulitis kann sicher und effektiv auch ambulant ohne Antibiotika behandelt werden.

**Hintergrund:** In den letzten Jahren konnte man feststellen, dass hospitalisierte Patienten von einer AB-Therapie bei unkomplizierter akuter Divertikulitis nicht profitieren können. Ähnliches war auch in dem ambulanten Setting festzustellen.

**Methode:** Eine prospektive, multizentrische, open-label, Nichtunterlegenheit, randomisierte Studie wurde durchgeführt. In 15 Krankenhäusern wurde Patienten untersucht die sich in der Notaufnahme mit Symptomen passend zu akuter Divertikulitis vorgestellt haben. Bei den Patienten wurde eine CT zur Sicherstellung der Diagnose durchgeführt, anschließend erfolgte die Randomisierung. In der Kontrollgruppe erhielten die Teilnehmer Amoxiclav (875/125 mg alle 8 St) neben der symptomatischen Therapie (inkl. NSAR), in der Interventionsgruppe wurden sie nur symptomatisch behandelt. Klinische Kontrolle erfolgte am Tag 2,7,30 und 90 nach der Diagnose. Der primäre Endpunkt war Hospitalisierung. Die sekundären Endpunkte beinhalteten Wiedervorstellung in der Ambulanz, Schmerz, Notfalloperation.

**Ergebnisse:** 480 Patienten wurden randomisiert in Non-AB-Gruppe (n = 242) oder AB-Gruppe (n = 238). Die Hospitalisierungsraten waren: AB-Gruppe 14/238 (5.8%) und Non-AB-Gruppe 8/242 (3.3%) [mean difference 2.58%, 95% confidence interval (CI) 6.32 to -1.17], erfüllend die Nichtunterlegenheit. Wiedervorstellungen: AB-Gruppe 16/238 (6.7%) und Non-AB-Gruppe 17/242 (7%) (mean difference -0.3, 95% CI 4.22 to -4.83). Persistierende Schmerzen nach 2 Tagen: AB-Gruppe 13/230 (5.7%), Non-AB-Gruppe 5/221 (2.3%) (mean difference 3.39, 95% CI 6.96 to -0.18).

**Konklusion:** Die nicht-antibiotische Behandlung von der milden akuten Divertikulitis ist sicher und effektiv und zeigt keine Unterlegenheit zu der aktuellen Standardtherapie.

**TRIAL REGISTRATION:** ClinicalTrials.gov (NCT02785549); EU Clinical Trials Register (2016-001596-75).

## [Kurze Zusammenfassung aus der deutschen LL:](#)

Typ 0 Asymptomatische Divertikulose

### **Typ 1 Akute unkomplizierte Divertikelkrankheit / Divertikulitis**

- Typ 1a Divertikulitis/Divertikelkrankheit ohne Umgebungsreaktion
- Typ 1b Divertikulitis mit phlegmonöser Umgebungsreaktion

Typ 2 Akute komplizierte Divertikulitis (Mikroabszess, Mikroabszess, freie Perforation, Peritonitis)

Typ 3 Chronische Divertikelkrankheit

Typ 4 Divertikelblutung

Statement 5.2 Bei **akuter unkomplizierter linksseitiger Divertikulitis ohne Risikoindikatoren** für einen komplizierten Verlauf kann unter engmaschiger klinischer Kontrolle auf eine **Antibiotikatherapie verzichtet** werden.

Statement 5.3 Eine **Antibiotikatherapie** einer akuten unkomplizierten linksseitigen Divertikulitis **sollte bei** Patienten mit **Risikoindikatoren** für einen komplizierten Verlauf durchgeführt werden. (Risikoindikatoren für einen komplizierten Verlauf sind arterielle Hypertonie, chronische Nierenerkrankungen, Immunsuppression, allergische Disposition.)

## **Fazit:**

Wir können bei der Antibiotikatherapie und der stationären Einweisung von Patienten mit Divertikulitis ruhig zurückhaltend sein.

## ***Fazit Regen:***

*NSAR würden wir nicht nehmen – wir empfehlen Metamizol. Wir würden auch so lange wie möglich ohne Antibiose behandeln und die Patienten engmaschig betreuen. Herausfordernd ist es, die unkomplizierte von der komplizierten Divertikulitis zu unterscheiden. Hier können Laborkontrollen zusätzlich helfen.*

## Prednison zur Prophylaxe des Cluster-Kopfschmerzen?

Der Cluster-Kopfschmerz ist ein primäres Kopfschmerz-Syndrom, das zu den sogenannten trigemino-autonomen Kopfschmerzen zählt. Klinisch ist es durch Attacken eines streng einseitigen, extrem intensiven Kopfschmerzes mit periorbitalem Schwerpunkt und autonomen Symptomen (z.B. Rhinorrhö, Tränenfluss, Horner-Syndrom) gekennzeichnet (1). Die Attacken treten häufig mehrfach täglich auf, typischerweise meist nachts, dauern 15-180 Minuten und beeinträchtigen das Befinden sehr stark. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen. Bei 80% tritt der Cluster-Kopfschmerz episodisch auf; dabei wechseln sich symptomatische Episoden ab, die Wochen bis Monate dauern, mit beschwerdefreien Intervallen mit einer Dauer von Monaten bis Jahren.

Cluster-Kopfschmerz ist mit einer Prävalenz von 0,1% nicht sehr selten; dennoch vergehen meist viele Jahre mit zahlreichen Arztbesuchen bis die korrekte Diagnose gestellt wird (2).

*Einzelne Attacken können mit Inhalation von Sauerstoff, Triptanen (Nasenspray oder subkutan) oder Lidocain intranasal behandelt werden (3, 4). Zusätzlich ist aufgrund der Intensität und Häufigkeit der Attacken in der Regel eine medikamentöse Prophylaxe indiziert. Diese kann nach Ablauf der individuell typischen Episodendauer pausiert und bei einer neuen Episode wieder begonnen werden. Zur Prophylaxe wird vorwiegend Verapamil eingesetzt, für dessen Wirksamkeit jedoch nur eingeschränkte Evidenz vorliegt (3-5). Verapamil ist in Deutschland in dieser Indikation nicht zugelassen, nach der Arzneimittelrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses aber verordnungsfähig (6). Um die Wirksamkeit in der Aufdosierungsphase von Verapamil zu überbrücken, werden häufig zusätzlich orale Steroide für bis zu 2 Wochen empfohlen (3, 4). Während für die Wirksamkeit subkutaner subokzipitaler Injektionen (im Bereich zwischen Protuberantia occipitalis externa = Inion und Processus mastoideus) von Glukokortikosteroiden auf der Seite des Schmerzes inzwischen gute Evidenz vorliegt (9), war dies bisher für die orale Prophylaxe mit Glukokortikosteroiden nicht der Fall (4). Nun hat sich die Datenlage verbessert (7).*

Bei der mit öffentlichen Mitteln finanzierten PredCH-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Prednison in der kurzfristigen Prophylaxe des Cluster-Kopfschmerzes (7). Prednison ist ein „Prodrug“ von Prednisolon mit gleicher Wirkungsintensität wie Prednisolon.

Studiendesign: An 10 für Kopfschmerzen spezialisierten Studienzentren in Deutschland wurden Patienten im Alter von 18-65 Jahren mit episodischem Cluster-Kopfschmerz gemäß den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft eingeschlossen. Um die Rate spontaner Remissionen zu minimieren, wurden nur solche Patienten eingeschlossen, bei denen die voraussichtliche Dauer der aktuellen Episode zum Zeitpunkt der Randomisierung mehr als 30 Tage betrug. Ausschlusskriterien waren u.a. Diabetes mellitus, arterielle Hypotonie/Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, gastrointestinale Ulcera und eine Behandlung mit zahlreichen Medikamenten (u.a. orale Antikoagulanzen, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer). Patienten wurden im Verhältnis 1:1 den beiden Studienarmen (Prednison oder Plazebo) durch Randomisierung zugeteilt.

*In der Interventionsphase (Tag 1-17 nach Randomisierung) erhielten die Patienten im Steroid-Arm zunächst für 5 Tage täglich 100 mg Prednison oral, anschließend wurde die Dosis alle 3 Tage um 20 mg reduziert (Therapiedauer 17 Tage). Zusätzlich zu Prednison bzw. Plazebo erhielten alle Patienten zum Beginn der Interventionsphase eine Prophylaxe mit Verapamil (initial 3 x 40 mg/d, Erhöhung alle 3 Tage um 40 mg/d bis zu einer Maximaldosis von 3 x 120 mg/d).*

Bei Nebenwirkungen konnte die Dosis von Verapamil individuell angepasst werden. Außerdem erhielten alle Patienten u.a. täglich 40 mg Pantoprazol zur Prophylaxe gastrointestinaler Nebenwirkungen von Prednison. Nach Ausschleichen von Prednison schloss sich eine Nachbeobachtungsphase (Tag 18-28) an, in der die Prophylaxe mit Verapamil fortgesetzt wurde.

Zugelassen zur Attacken-Therapie von Cluster-Kopfschmerz waren Triptane, Sauerstoff, intranasales Lidocain und nichtsteroidale Antirheumatika.

Die Studie war für den Einschluss von 144 Patienten berechnet, musste aber vorzeitig beendet werden, da nicht ausreichend Patienten in der vorgesehenen Zeit rekrutiert werden konnten und die Finanzierung auslief. Die modifizierte „Intention-to-treat“-Analyse schloss 109 Patienten ein (83% Männer, Durchschnittsalter etwa 41 Jahre).

*Der primäre Endpunkt, die durchschnittliche Zahl von Attacken in der ersten Studienwoche, war in der Prednison-Gruppe signifikant niedriger als in der Plazebo-Gruppe ( $7,1 \pm 6,5$  versus  $9,5 \pm 6,0$ ; Differenz:  $-2,4$ ; 95%-Konfidenzintervall = CI:  $-4,8$  bis  $-0,02$ ).*

*Ein vollständiges Sistieren der Attacken nach 7 Tagen wurde häufiger unter Prednison als unter Plazebo beobachtet (35% versus 7%;  $p = 0,000065$ ). Eine Reduktion der Attackenfrequenz nach 7 Tagen um mindestens 50% wurde unter Prednison bei 49%, unter Plazebo bei 15% der Probanden registriert ( $p = 0,00001$ ); dieser Vorteil von Prednison war auch nach 28 Tagen noch nachweisbar (71% versus 45%;  $p = 0,01$ ). Studienabbrüche wegen Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen selten (Prednison:  $n = 2$ ; Plazebo:  $n = 3$ ). Schwere Nebenwirkungen traten unter Prednison nicht auf. Weitere Studien sollten klären, welche steroidtypischen Wirkungen und vor allem Nebenwirkungen die hier eingesetzte Gesamtmenge von Prednison (immerhin 1.100 mg innerhalb eines Zyklus von 17 Tagen) bei prophylaktischer Einnahme, die möglicherweise ein- oder zweimal im Jahr erfolgt, während mehrerer Jahre verursacht. Auf dieses schwerwiegende, ungelöste Problem weist auch die Autorin eines begleitenden Kommentars hin, in dem die Ergebnisse dieser Studie ansonsten positiv beurteilt werden (8). Wir sehen besonders die hohe Dosierung von Prednison in dieser Indikation kritisch: Die initiale tägliche Dosierung von 100 mg entspricht einer Glukokortikosteroid-Wirkung, die ca. 40-fach höher liegt als die der täglichen Sekretionsrate des physiologischen Hydrocortisons. Es sollte geprüft werden, ob der gleiche therapeutische Effekt auch mit einer deutlich niedrigeren Dosis von Prednison erreicht werden kann.*

**Fazit: In der Prophylaxe des Cluster-Kopfschmerzes wirkt die zusätzliche Einnahme von Prednison in der Phase der Aufdosierung von Verapamil rascher als die Monotherapie mit Verapamil. Für Patienten mit Kontraindikation gegen eine systemische Gabe von (in dieser Studie hoch dosiertem) Prednison könnten subkutane subokzipitale Injektionen eines Glukokortikosteroids besser geeignet sein, um die Wirklatenz von Verapamil zu überbrücken.**

## **Fazit:**

Wenn man sich für Verapamil zur Prophylaxe entscheidet (Schmerzphasen über einen Monat), sollte man die Kortisondosis dazu geben

## ***Fazit Regen:***

*Sehr beeindruckender, relativ häufiger Kopfschmerz. Verapamil als Prophylaxe, im Anfall Sauerstoffinhalation (auf Kasse zu verordnen). Kortison kann zusätzlich zum Verapamil beim Beginn der Prophylaxe Linderung bringen und die Phase verkürzen.*

# Honey for acute cough in children

Olabisi Oduwole, Ekong E Udoh, Angela Oyo-Ita, Martin M Meremikwu

Cochrane Review: Version published: 10 April 2018 in Cochrane Library

## Zusammenfassung:

Insgesamt gibt es keine eindeutige Evidenz für oder gegen Honig. Doch Honig kann Kindern mit akutem Husten offenbar ein wenig helfen, indem Beschwerden gelindert und die Dauer gering verkürzt wird. Er wirkt wahrscheinlich etwas besser als Placebo, abwartendes Nichtstun oder Diphenhydramin. Es ergab sich kaum ein Unterschied im Vergleich zu Dextromethorphan.

This is an update of reviews previously published in 2014, 2012, and 2010.

Randomised controlled trials comparing honey alone versus no treatment, placebo, honey-based cough syrup, or other over-the-counter cough medications for children aged 12 months to 18 years for acute cough in ambulatory settings.

## Main results

We included six randomised controlled trials involving 899 children; we added three studies (331 children) in this update.

Studies compared honey with dextromethorphan, diphenhydramine, salbutamol, bromelin (an enzyme from the Bromeliaceae (pineapple) family), no treatment, and placebo. Five studies used 7-point Likert scales to measure symptomatic relief of cough; one used an unclear 5-point scale. In all studies, low score indicated better cough symptom relief.

Using a 7-point Likert scale, honey probably **reduces cough frequency** better than no treatment or placebo (no treatment: mean difference (MD) - 1.05, 95% confidence interval (CI) - 1.48 to - 0.62;  $I^2 = 0\%$ ; 2 studies; 154 children; moderate-certainty evidence; placebo: MD - 1.62, 95% CI - 3.02 to - 0.22;  $I^2 = 0\%$ ; 2 studies; 402 children; moderate-certainty evidence). Honey may have a similar effect as dextromethorphan in reducing cough frequency (MD - 0.07, 95% CI - 1.07 to 0.94;  $I^2 = 87\%$ ; 2 studies; 149 children; low-certainty evidence). Honey may be better than diphenhydramine in reducing cough frequency (MD - 0.57, 95% CI - 0.90 to - 0.24; 1 study; 80 children; low-certainty evidence).

Giving honey for up to **three days** is probably more effective in relieving cough symptoms compared with placebo or salbutamol. Beyond three days honey probably had no advantage over salbutamol or placebo in reducing cough severity, bothersome cough, and impact of cough on sleep for parents and children (moderate-certainty evidence). With a 5-point cough scale, there was probably little or no difference between the effects of honey and bromelin mixed with honey in reducing cough frequency and severity.

**Adverse events** included nervousness, insomnia, and hyperactivity, experienced by seven children (9.3%) treated with honey and two children (2.7%) treated with dextromethorphan (risk ratio (RR) 2.94, 95% CI 0.74 to 11.71;  $I^2 = 0\%$ ; 2 studies; 149 children; low-certainty evidence). Three children (7.5%) in the diphenhydramine group experienced somnolence (RR 0.14, 95% CI 0.01 to 2.68; 1 study; 80 children; low-certainty evidence). When honey



was compared with placebo, 34 children (12%) in the honey group and 13 (11%) in the placebo group complained of gastrointestinal symptoms (RR 1.91, 95% CI 1.12 to 3.24;  $I^2 = 0\%$ ; 2 studies; 402 children; moderate- certainty evidence). Four children who received salbutamol had rashes compared to one child in the honey group (RR 0.19, 95% CI 0.02 to 1.63; 1 study; 100 children; moderate- certainty evidence). No adverse events were reported in the no- treatment group

#### Authors' conclusions

Honey probably relieves cough symptoms to a greater extent than no treatment, diphenhydramine, and placebo, but may make little or no difference compared to dextromethorphan. Honey probably reduces cough duration better than placebo and salbutamol. There was no strong evidence for or against using honey. Most of the children received treatment for one night, which is a limitation to the results of this review. There was no difference in occurrence of adverse events between the honey and control arms.

### **Fazit:**

Honig ist eine gute Möglichkeit der Therapie des kindlichen Hustens. Besser als Chemie allemal. Wegen neutroxinbildenden Sporen erst ab 12 Monaten.

### ***Fazit Regen:***

*Insgesamt gibt es kaum gute Evidenz für chemische und nicht-chemische Maßnahmen. Honig scheint beim harmlosen Husten eine harmlose Option zu sein.*

# Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany

Anette-Gabriele Ziegler, MD; Kerstin Kick, PhD; Ezio Bonifacio, PhD; Florian Haupt, PhD; Markus Hippich, PhD; Desiree Dunstheimer, MD; Martin Lang, MD; Otto Laub, MD; Katharina Warncke, MD; Karin Lange, PhD; Robin Assfalg, PhD; Manja Jolink, MSc; Christiane Winkler, PhD; Peter Achenbach, MD; for the Fr1da Study Group

JAMA. 2020;323(4):339-351. doi:10.1001/jama.2019.21565

**IMPORTANCE** Public health screening for type 1 diabetes in its presymptomatic stages may reduce disease severity and burden on a population level.

**OBJECTIVE** To determine the prevalence of presymptomatic type 1 diabetes in children participating in a public health screening program for islet autoantibodies and the risk for progression to clinical diabetes.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** Screening for islet autoantibodies was offered to children aged 1.75 to 5.99 years in Bavaria, Germany, between 2015 and 2019 by primary care pediatricians during well-baby visits. Families of children with multiple islet autoantibodies (presymptomatic type 1 diabetes) were invited to participate in a program of diabetes education, metabolic staging, assessment of psychological stress associated with diagnosis, and prospective follow-up for progression to clinical diabetes until July 31, 2019.

**EXPOSURES** Measurement of islet autoantibodies.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** The primary outcome was presymptomatic type 1 diabetes, defined by 2 or more islet autoantibodies, with categorization into stages 1 (normoglycemia), 2 (dysglycemia), or 3 (clinical) type 1 diabetes. Secondary outcomes were the frequency of diabetic ketoacidosis and parental psychological stress, assessed by the Patient Health Questionnaire-9 (range, 0-27; higher scores indicate worse depression; 4 indicates no to minimal depression; >20 indicates severe depression).

**RESULTS** Of 90 632 children screened (median [interquartile range {IQR}] age, 3.1 [2.1-4.2] years; 48.5% girls), 280 (0.31%; 95% CI, 0.27-0.35) had presymptomatic type 1 diabetes, including 196 (0.22%) with stage 1, 17 (0.02%) with stage 2, 26 (0.03%) with stage 3, and 41 who were not staged. After a median (IQR) follow-up of 2.4 (1.0-3.2) years, another 36 children developed stage 3 type 1 diabetes. The 3-year cumulative risk for stage 3 type 1 diabetes in the 280 children with presymptomatic type 1 diabetes was 24.9% ([95% CI, 18.5%-30.7%]; 54 cases; annualized rate, 9.0%). Two children had diabetic ketoacidosis. Median (IQR) psychological stress scores were significantly increased at the time of metabolic staging in mothers of children with presymptomatic type 1 diabetes (3 [1-7]) compared with mothers of children without islet autoantibodies (2 [1-4]) ( $P = .002$ ), but declined after 12 months of follow-up (2 [0-4]) ( $P < .001$ ).

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Among children aged 2 to 5 years in Bavaria, Germany, a program of primary care–based screening showed an islet autoantibody prevalence of 0.31%. These findings may inform considerations of population-based screening of children for islet autoantibodies.

## **Fazit:**

Sicherlich ein wichtiger Ansatz und für die betroffenen Kinder extrem wichtig. Wie hoch der Nutzen ist, ist noch nicht klar. Der potentielle Schaden muss bedacht werden. Eine Beachtung von Risikofaktoren kann den potentiellen Schaden reduzieren.

## ***Fazit Regen:***

*In der Leitlinie wird angeführt, dass ein generelles Screening auf Typ 1-Diabetes weder in der Allgemeinheit noch in Risikogruppen empfohlen wird. Als Nebenwirkung muss man die Verunsicherung der Eltern bedenken.*