

47. Journal Club

Mittwoch, 19.01.2022

Macrolides versus placebo for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2021

SGLT-2 Hemmer bei Herzinsuffizienz

Evaluation of Clinical Practice Guidelines on Fall Prevention and Management for Older Adults: A Systematic Review.

Kardioversion bei Vorhofflimmern: Strategien, Erfolgsraten, Risiken

Wie wirksam ist Dimenhydrinat gegen Reiseübelkeit vs Placebo

SGLT-2 Hemmer bei Herzinsuffizienz

Die SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin (FORXIGA) und Empagliflozin (JARDIANCE) sind auf Basis der DAPA-HF- bzw. der EMPEROR-Reduced-Studie inzwischen beide zur **Therapie der chronischen symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction unabhängig vom Vorliegen eines Typ-2-Diabetes zugelassen und werden dafür auch in Leitlinien empfohlen.**

Gemäß der aktualisierten nationalen Versorgungsleitlinie stellen die SGLT-2-Hemmer alternativ zum ARNI Sacubitril plus Valsartan (ENTRESTO) eine Option zur Therapieintensivierung dar, wenn Patienten unter der Standardmedikation mit ACE-Hemmer (oder AT-II-Blocker), Betablocker und Aldosteronantagonist symptomatisch bleiben. Die Auswahl soll sich nach klinischen Kriterien richten. Bei fortbestehender Symptomatik unter der Intensivierung kann auch die andere Option ergänzt werden.

Die Einstufung sowohl von Sacubitril plus Valsartan als auch der SGLT- 2-Hemmer als Optionen zur Therapieintensivierung bei Herzinsuffizienz erscheint uns beim derzeitigen Kenntnisstand gerechtfertigt. Ein Kriterium für die Auswahl könnte das Vorliegen eines Typ-2-Diabetes sein.

Wenn ein **SGLT-2-Hemmer bei Herzinsuffizienz in Betracht kommt, sollte unseres Erachtens Dapagliflozin** gewählt werden, das in dieser Indikation auch einen nachgewiesenen lebensverlängernden Nutzen hat.

Fazit:

Nach Diabetes jetzt auch Einsatz der SGLT-2-Hemmer bei chronischer Herzinsuffizienz: Ein wahnsinnig komplexes Thema. Da in der NVL empfohlen und jetzt Patienten in großem Stil oft von außerhalb damit behandelt werden, müssen wir uns damit beschäftigen.

Fazit Regen:

Die Studienlage für Empagliflozin 10mg beim Diabetiker mit KHK ist gut und wird bei uns eingesetzt. Insgesamt wird es mehr verordnet. Bei Herzinsuffizienz müssen wir noch mehr Erfahrung damit sammeln. Und es bei den Patienten, die davon profitieren, wohl häufiger einsetzen.

Macrolides versus placebo for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2021

BACKGROUND: Asthma is a chronic disease in which inflammation of the airways causes symptomatic wheezing, coughing and difficult breathing. Macrolides are antibiotics with antimicrobial and anti-inflammatory activities that have been explored for the long-term control of asthma symptoms.

OBJECTIVES To assess the effects of macrolides compared with placebo for managing chronic asthma.

SELECTION CRITERIA: We included randomised controlled clinical trials (RCTs) involving both children and adults with asthma treated with macrolides versus placebo for four or more weeks. Primary outcomes were exacerbation requiring hospitalisation, severe exacerbations (exacerbations requiring emergency department (ED) visits or systemic steroids, or both), symptom scales, asthma control questionnaire (ACQ, score from 0 totally controlled, to 6 severely uncontrolled), Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ, with score from 1 to 7 with higher scores indicating better QoL), rescue medication puffs per day, morning and evening peak expiratory flow (PEF; litres per minutes), forced expiratory volume in one second (FEV1; litres), bronchial hyperresponsiveness, and oral corticosteroid dose. Secondary outcomes were adverse events (including mortality), withdrawal, blood eosinophils, sputum eosinophils, eosinophil cationic protein (ECP) in serum, and ECP in sputum.

MAIN RESULTS: Twenty-five studies met the inclusion criteria, randomising **1973 participants to receive macrolide or placebo** for at least four weeks. Most of the included studies reported data from **adults (mean age 21 to 61 years)** with persistent or severe asthma, while four studies included children. All participants were recruited in outpatient settings. Inclusion criteria, interventions and outcomes were highly variable. The evidence suggests macrolides probably deliver a moderately sized reduction in exacerbations requiring hospitalisations compared to placebo (odds ratio (OR) 0.47, 95% confidence interval (CI) 0.20 to 1.12; studies = 2, participants = 529; moderate-certainty evidence). Macrolides probably reduce exacerbations requiring ED visits and/or treatment with systemic steroids (rate ratio (RaR) 0.65, 95% CI 0.53 to 0.80; studies = 4, participants = 640; moderate-certainty evidence). Macrolides may reduce symptoms (as measured on symptom scales) (standardised mean difference (SMD) -0.46, 95% CI -0.81 to -0.11; studies = 4, participants = 136 ; very low-certainty evidence). Macrolides may result in a little improvement in ACQ (SMD -0.17, 95% CI -0.31 to -0.03; studies = 5, participants = 773; low-certainty evidence). Macrolides may have little to no effect on AQLQ (mean difference (MD) 0.24, 95% CI 0.12 to 0.35; studies = 6, participants = 802; very low-certainty evidence). For both the ACQ and the AQLQ the suggested effect of macrolides versus placebo did not reach a minimal clinically important difference (MCID, 0.5 for ACQ and AQLQ) (ACQ: low-certainty evidence; AQLQ: very low-certainty evidence). Due to high heterogeneity ($I^2 > 30\%$), we conducted sensitivity analyses on the above results, which reduced the size of the suggested effects by reducing the weighting on the large, high quality studies. Macrolides may result in a small effect compared to placebo in

reducing need for rescue medication (MD -0.43puffs/day, 95% CI -0.81 to -0.04; studies = 4, participants = 314; low-certainty evidence). Macrolides may increase FEV1, but the effect is almost certainly below a level discernible to patients (MD 0.04 L, 95% CI 0 to 0.08; studies = 10, participants = 1046; low-certainty evidence). It was not possible to pool outcomes for non-specific bronchial hyperresponsiveness or lowest tolerated oral corticosteroid dose (in people requiring oral corticosteroids at baseline). There was no evidence of a difference in severe adverse events (including mortality), although less than half of the studies reported the outcome (OR 0.80, 95% CI 0.49 to 1.31; studies = 8, participants = 854; low-certainty evidence). Reporting of specific adverse effects was too inconsistent across studies for a meaningful analysis.

AUTHORS' CONCLUSIONS: Existing evidence suggests an **effect of macrolides compared with placebo on the rate of exacerbations requiring hospitalisation**. Macrolides probably **reduce severe exacerbations** (requiring ED visit and/or treatment with systemic steroids) and may reduce symptoms. However, we cannot rule out the possibility of other benefits or harms because the evidence is of very low quality due to heterogeneity among patients and interventions, imprecision and reporting biases. The results were mostly driven by a well-designed, well powered RCT, indicating that **azithromycin may reduce exacerbation rate and improve symptom scores in severe asthma**. The review highlights the need for researchers to report outcomes accurately and according to standard definitions. Macrolides can reduce exacerbation rate in people with severe asthma. Future trials could evaluate if this effect is sustained across all the severe asthma phenotypes, the comparison with newer biological drugs, whether effects persist or wane after treatment cessation and whether effects are associated with infection biomarkers.

Fazit:

Die Einnahmedauer kommt uns sehr lang vor. Die Gewebeanreicherung ist für uns beeindruckend. Vielleicht eine Therapieoption bei schwer zu behandelnden Patienten.
Cave: gleichzeitige Gabe von Simvastatin.

Fazit Regen:

Die meisten Patienten sind inzwischen sehr gut eingestellt und haben keine Exazerbationen (im Gegensatz zu früher). So eine lange Therapiedauer kennt keiner von uns. Das scheint eher etwas für Spezialisten zu sein.

Evaluation of Clinical Practice Guidelines on Fall Prevention and Management for Older Adults: A Systematic Review.

Importance: With the global population aging, falls and fall-related injuries are ubiquitous, and several clinical practice guidelines for falls prevention and management for individuals 60 years or older have been developed. A systematic evaluation of the recommendations and agreement level is lacking.

Objectives: To perform a systematic review of clinical practice guidelines for falls prevention and management for adults 60 years or older in all settings (eg, community, acute care, and nursing homes), evaluate agreement in recommendations, and identify potential gaps.

Evidence Review: A systematic review following Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses statement methods for clinical practice guidelines on fall prevention and management for older adults was conducted (updated July 1, 2021) using MEDLINE, PubMed, PsycINFO, Embase, CINAHL, the Cochrane Library, PEDro, and Epistemonikos databases. Medical Subject Headings search terms were related to falls, clinical practice guidelines, management and prevention, and older adults, with no restrictions on date, language, or setting for inclusion. Three independent reviewers selected records for full-text examination if they followed evidence- and consensus-based processes and assessed the quality of the guidelines using Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE-II) criteria. The strength of the recommendations was evaluated using Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation scores, and agreement across topic areas was assessed using the Fleiss statistic.

Findings: Of 11414 records identified, 159 were fully reviewed and assessed for eligibility, and 15 were included. All 15 selected guidelines had high-quality AGREE-II total scores (mean [SD], 80.1% [5.6%]), although individual quality domain scores for clinical applicability (mean [SD], 63.4% [11.4%]) and stakeholder (clinicians, patients, or caregivers) involvement (mean [SD], 76.3% [9.0%]) were lower. A total of 198 recommendations covering 16 topic areas in 15 guidelines were identified after screening 4767 abstracts that proceeded to 159 full texts. Most (=11) guidelines strongly recommended performing risk stratification, assessment tests for gait and balance, fracture and osteoporosis management, multifactorial interventions, medication review, exercise promotion, environment modification, vision and footwear

correction, referral to physiotherapy, and cardiovascular interventions. The strengths of the recommendations were inconsistent for vitamin D supplementation, addressing cognitive factors, and falls prevention education. Recommendations on use of hip protectors and digital technology or wearables were often missing. None of the examined guidelines included a patient or caregiver panel in their deliberations.

Conclusions and Relevance: This systematic review found that current clinical practice guidelines on fall prevention and management for older adults showed a high degree of agreement in several areas in which strong recommendations were made, whereas other topic areas did not achieve this level of consensus or coverage. Future guidelines should address clinical applicability of their recommendations and include perspectives of patients and other stakeholders.

Fazit:

Wir achten bei den Hausbesuchen auf Sturzfallen, stoßen aber bei den Patienten auf große Widerstände. Die Interventionsmöglichkeiten bezüglich der täglichen Gewohnheiten ist überschaubar. Was wir beeinflussen können ist der Medikamentenplan und die Verordnung von Hilfsmitteln.

Fazit Regen:

Frustrierend, weil viele Ältere sich hier nicht an unsere Ratschläge halten. Vielleicht müssen wir auch mit mehr Überzeugung fallvermeidende Maßnahmen bei unseren Alten und ihren Angehörigen vermitteln. Eigentlich müssten wir auch Krafttraining für die Älteren empfehlen.

Kardioversion bei Vorhofflimmern: Strategien, Erfolgsraten, Risiken

Bei elektrischer oder pharmakologischer Kardioversion von Vorhofflimmern ist das Risiko für periprozedurale thromboembolische Ereignisse hoch. Die Schlaganfallrate ohne Antikoagulanzenschutz wird mit 5-7% angegeben (1). Der Grund hierfür ist, dass sich im flimmernden hypokontraktilen linken Vorhof, besonders in seinem Ohr, nicht selten Thromben bilden und diese nach Wiederherstellen des Sinusrhythmus durch die wieder normale Vorhofkontraktion mobil werden können. Auf diese Weise können Schlaganfälle bis zu drei Wochen nach bzw. durch Kardioversion auftreten.

Fazit: Bei einer Kardioversion von Vorhofflimmern scheint nach der X-veRT-Studie Rivaroxaban als perioperatives Antikoagulans den Vitamin-K-Antagonisten mindestens gleichwertig zu sein, sowohl hinsichtlich periinterventioneller Thromboembolien als auch hinsichtlich Blutungskomplikationen. Das antithrombotische Management mit Rivaroxaban ist jedoch weniger kompliziert. Daher hat es bei den wenigen Patienten, die nachfolgend nicht dauerhaft antikoaguliert werden müssen, praktische Vorteile gegenüber den VKA.

Fazit:

Es hat offensichtlich einen Vorteil, frühzeitig zu kardiovertieren. Wichtig ist, ob der Patient symptomatisch oder asymptomatisch ist. Und ob sein Risiko deutlich erhöht ist. Auf jeden Fall scheint eine Kardioversion keine akute Intervention zu sein.

Fazit Regen:

Die Jungen muss man nicht gleich stationär einweisen, weil diese wegen Lebensumständen (Stress, Alkohol) ein VHF haben. Bei ihnen und bei Älteren sollte man wegen möglicherweise zugrundeliegenden schwereren Erkrankungen einmalig kardiologisch untersuchen lassen. Und dann gemeinsam an Risikokalkulatoren die Behandlung diskutieren.

Entscheidungsfaktoren für die Einschätzung der Dringlichkeit: Alter, Übergewicht, Elektrolytstörungen, physischer und psychischer Stress, Schilddrüsenüberfunktion, BWS-Blockierungen.

Algorithmus: Alt/jung, Risikofaktoren ja/nein, Herzinsuffizienz ja/nein, Tachykardie ja/nein

Artikel auf www.arzneimittel.transparent.at

Hier noch einmal eine kleine Zusammenfassung. Es wurde die Frage gestellt, wie wirksam Dimenhydrinat gegen Reiseübelkeit vs Placebo sei. Verwundert hat mich das Ergebnis....

Denn....Keine Einschätzung möglich

Obwohl Dimenhydrinat ein weit verbreitetes Medikament ist, haben wir erstaunlicherweise nur zwei Veröffentlichungen gefunden, die diesen Ansprüchen genügten [1,2]. Die insgesamt 96 Teilnehmerinnen und Teilnehmer absolvierten einen Testflug oder fuhren auf einer Yacht im Pazifik.

Laut Forschungsteams deutete sich zwar eine gewisse Wirksamkeit von Dimenhydrinat an: Demnach könnte es zwar schlechter als das Medikament Scopolamin wirken, aber immerhin besser helfen als ein Placebomittel.

Allerdings sind wir hier sehr skeptisch: Wir halten die Ergebnisse für so wenig aussagekräftig, dass wir eine Wirksamkeit weder belegt sehen noch diese ausschließen können.

Begründung der Unsicherheit

Wir begründen unsere Unsicherheit etwa damit, dass an den Studien zu wenige – nur knapp 100 – Personen teilgenommen haben und die Ergebnisse mit einer sehr großen Schwankungsbreite verbunden waren. Auch die Erhebung der Beschwerden erscheint uns nicht verlässlich, und wichtige Details zur Beurteilung der Aussagekraft konnten wir in den Studien nicht nachlesen. Außerdem ist uns nicht recht klar, ob die verschiedenen Gruppen zu Studienstart ähnlich genug für einen fairen Vergleich waren.

Etwas fraglich bleibt es insgesamt auch, wie verlässlich sich die Ergebnisse auf andere Situationen übertragen lassen, in denen Reiseübelkeit auftritt. So haben wir beispielsweise keine Studien finden können, die Dimenhydrinat bei Auto- oder Busfahrten oder auf größeren Schiffen getestet haben.

Nebenwirkungen möglich

Beide Publikationen [1,2] berichten übereinstimmend über unerwünschte Effekte: So fühlten sich einige Testpersonen in der Gruppe mit Dimenhydrinat schläfrig oder müde. Das war auch mit Scopolamin der Fall, nicht aber mit Placebo [2].

Dimenhydrinat macht müde

Der fragliche Wirkstoff Dimenhydrinat ist relativ alt: In Österreich und Deutschland sind Medikamente mit Dimenhydrinat seit den 1950er Jahren auf dem Markt.

Nach der Einnahme zerfällt Dimenhydrinat rasch u.a. in Diphenhydramin. Diese Substanz macht müde. Da Reiseübelkeit laut Theorie durch widersprüchliche Reize im Gehirn entsteht, sollen sich die Beschwerden durch die dämpfende Wirkung lindern lassen.

Widersprüchliche Eindrücke

Das Gehirn verarbeitet Reize des Auges und des Gleichgewichtssinns und setzt sie miteinander in Beziehung. In manchen Situationen passen diese Eindrücke nicht zueinander: Sitzt man etwa auf einem schwankenden Schiff und schaut zu Boden, nimmt das Auge meist keine Reize wahr, die auf Bewegung hindeuten. Gleichzeitig meldet aber das Gleichgewichtsorgan im Innenohr, dass sich der Körper bewegt. Die Reiseübelkeit, auch Reisekrankheit oder Kinetose genannt, ist also eine Reaktion auf widersprüchliche Sinneseindrücke.

In Folge können die klassischen Symptome entstehen: Schwindel, Übelkeit, Speichel sammelt sich im Mund. Manche Betroffene schwitzen oder erbrechen. Unter welchen Umständen die Probleme auftreten und wie stark die Beschwerden ausfallen, ist individuell sehr unterschiedlich [3].

Die Studien im Detail

Bei unserer Recherche haben wir zwei Publikationen aus den 1980ern zum Nutzen von Dimenhydrinat bei Reiseübelkeit gefunden [1,2]. Es nahmen Frauen und Männer teil, die bereits früher an Reiseübelkeit gelitten hatten.

In beiden Veröffentlichungen ist nicht angegeben, wie viel Dimenhydrinat die Testpersonen einnahmen. Übliche Dosierungen der heute gebräuchlichen Tabletten liegen bei 50 Milligramm, Kaugummis enthalten meist 20 Milligramm.

Im Flugzeug

Die erste Studie [1] untersuchte die Wirkung von Dimenhydrinat bei einem einstündigen Testflug, der extra für diese Studie in Deutschland stattfand. An der Untersuchung nahmen 20 Personen zwischen 20 und 47 Jahren teil. Zehn erhielten ein Wirkstoffpflaster mit Scopolamin. Die andere Hälfte bekam Tabletten mit Dimenhydrinat. Vor, während und nach dem Flug mussten die Teilnehmenden auf einem Fragebogen angeben, welche Beschwerden sie hatten und teils auch wie stark die Beschwerden waren, zum Beispiel Übelkeit, Bauchschmerzen, Schwindel und Kopfschmerzen.

In jeder Gruppe kam es bei 3 von 10 Personen zu den für die Reiseübelkeit typischen Beschwerden. In der Gruppe mit Dimenhydrinat fielen die Beschwerden allerdings etwas stärker aus; hier musste eine Person sogar erbrechen. Prinzipiell mag dies danach klingen, dass Dimenhydrinat dem etablierten Mittel Scopolamin zwar unterlegen ist, aber doch eine gewisse positive Wirkung hat.

Doch wir halten diese Einschätzung nicht für aussagekräftig: Dafür war die Anzahl der Testpersonen viel zu klein, und, damit verbunden, die Schwankungsbreite viel zu groß. Auch beim Erhebungsinstrument – also dem Fragebogen – sind wir unsicher, ob er das tatsächliche Geschehen verlässlich erfassen konnte. Und uns gibt zu denken, dass die Dimenhydrinat-Gruppe schon von vorne herein offenbar eher zum Erbrechen neigte, was den Vergleich mit der Scopolamin-Gruppe vielleicht verzerrt hat. Alles in allem lässt uns diese Studie sehr unschlüssig zurück.

Auf einer Yacht

Die zweite Publikation [2] berichtet über zwei kleinere Untersuchungen aus den USA: Insgesamt 76 Personen zwischen 16 und 55 Jahren haben daran teilgenommen und dafür eine achtstündige Testfahrt mit einer Yacht im Pazifik gemacht. Sie erhielten entweder Dimenhydrinat zum Einnehmen oder ein Wirkstoffpflaster mit Scopolamin oder ein Scheinmedikament.

Dann gaben sie im Abstand von ein bis zwei Stunden an, ob sie an Reiseübelkeit litten und wie stark diese war. Das Forschungsteam notierte außerdem, wie viele Menschen erbrechen mussten oder als Notfallmedikament eine Spritze mit Scopolamin haben wollten. Das wurde in der Studie als „erkrankt“ gewertet.

Laut Studienautoren soll Dimenhydrinat zwar besser helfen als ein Placebomittel, aber schlechter wirken als das bewährte Medikament Scopolamin. Wir sind aber unsicher, ob diese Einschätzung wirklich verlässlich ist.

Wieder haben nur ziemlich wenige Personen teilgenommen, und die Ergebnisse haben eine sehr große Schwankungsbreite. Viele Details zum Ablauf der Studie sind nicht berichtet. Deswegen können wir zum Beispiel nicht nachvollziehen, ob die Gruppenzuteilung wirklich zufällig war und ob die Testgruppen zu Studienbeginn insgesamt ähnlich genug für einen fairen Vergleich waren. Auch der Fragebogen zur Symptomerfassung war nicht, anders als in guten Studien üblich, vorab auf seine Verlässlichkeit geprüft worden.

Fazit:

Es ist überraschend, dass diese Medikamente keinerlei Effekt haben. Dafür verschreiben wir es erstaunlich häufig und sind auch von der Wirkung überzeugt.

Fazit Regen:

Alternativ kann man Emesan (Diphenhydramin) für Erwachsene geben. Auch Scopolamin als Pflaster ist eine Option.