

51. Journal Club

Phytotherapie bei Erwachsenen mit rezidivierenden, unkomplizierten Zystitiden

Eine systematische Übersichtsarbeit

Phytotherapy in adults with recurrent uncomplicated cystitis—a systematic review

Dtsch Arztebl Int 2022; 119: 353-60; DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0104

Kranz, Jennifer; Lackner, Julia; Künzel, Ulrike; Wagenlehner, Florian; Schmidt, Stefanie

Hintergrund: Unkomplizierte Harnwegsinfektionen zählen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen. Aufgrund zunehmender Antibiotikaresistenzen wächst das Interesse an alternativen, nichtantimikrobiellen Behandlungsmöglichkeiten. Diese systematische Übersichtsarbeit bündelt die aktuelle Evidenz von Phytotherapeutika bei Therapie und Prävention rezidivierender unkomplizierter Zystitiden.

Methode: Eine systematische Literaturrecherche wurde für den Zeitraum Januar 2011 bis August 2021 in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Library und zwei Registern für klinische Studien durchgeführt. Inkludiert wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), in denen Phytotherapeutika in Mono- oder Kombinationstherapie mit Placebo, keiner Behandlung, nichtpharmakologischer Behandlung oder pharmakologischen Arzneimitteln (ohne Phytotherapeutika-Komponenten) verglichen wurden. Zwei Personen wählten unabhängig voneinander die Publikationen aus, extrahierten Daten und bewerteten das Biasrisiko mit dem Cochrane „risk of bias“-Tool.

Ergebnisse: Zwölf RCTs mit insgesamt 1 797 Patientinnen wurden eingeschlossen. Eine Studie zur Akuttherapie durch chinesische Kräutermedizin zeigte eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zur Behandlung mit Antibiotika. In sechs Studien wurden die Prophylaxe mit Cranberryprodukten untersucht und heterogene Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit gegen rezidivierende Harnwegsinfekte gefunden. Eine Präventionsstudie zu *Seidlitzia rosmarinus* verzeichnete eine geringere Zystitisrate im Vergleich zu Placebo (nach sechs Monaten: 33 % vs. 73 %, $p < 0,001$). Mit Ausnahme

von einer Arbeit wurde bei allen Studien ein unklares oder hohes Biasrisiko festgestellt. Zu unerwünschten Ereignissen liegen keine standardisierten Erfassungen vor.

Schlussfolgerung: Phytotherapeutika stellen eine Therapie- und Präventionsoption bei rezidivierenden Zystitiden der Frau dar. Da die Studienlage zur Phytotherapie sehr heterogen ist, können diesbezüglich derzeit keine verlässlichen klinischen

Fazit:

Wir sind etwas überrascht, dass chinesische Kräutermischungen gleichwertig gegenüber Antibiotika sein sollten – bei weniger Nebenwirkungen. Cranberry ist heterogen. Da es sich vor allem um rezidivierende Infekte handelt, ist die Heilungschance eh sehr gering.

Ein Versuch mit Kräutermischungen, Cranberry-Kapseln oder Rosmarinähnlichem Kraut ist bei entsprechendem Leidensdruck möglich.

Antihypertensive Fixkombination zur Initialtherapie – keine gut begründete Empfehlung

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt

Arzneiverordnung in der Praxis vorab online 9. Mai 2022

Pro und Contra einer in vielen Leitlinien empfohlenen initialen antihypertensiven Kombinationstherapie werden im Folgenden diskutiert. Die meisten Studien, die eine solche Empfehlung begründen sollen, sind retrospektiv, nicht randomisiert und haben lediglich, wenn überhaupt, eine schwache Evidenz. Die Kombination von blutdrucksenkenden Medikamenten ist deutlich effektiver als die Dosissteigerung einzelner Medikamente. Gegen eine schrittweise Kombination (z. B. in vier- bis sechswöchentlichen Abständen) spricht unserer Ansicht nach nichts. Durch die Verwendung von Fixkombinationen in einer Tablette (meist deutlich teurer als die Einzelkomponenten) erhofft man sich Vorteile in der Adhärenz. Dieser mögliche Vorteil konnte allerdings ebenfalls nicht in klinisch bedeutsamen Endpunkten belegt werden. Fixkombinationen sollte man daher lediglich in Sonderfällen (Patienten mit hoher Tablettenanzahl und Klagen darüber) verwenden. In vielen Leitlinien wird zur Behandlung einer Hypertonie schon zu Beginn eine Fixkombination zweier antihypertensiver Medikamente empfohlen. Ausgenommen von dieser Empfehlung sind lediglich Patienten mit Grad-I-Hypertonie oder solche, die älter als 80 Jahre oder gebrechlich sind. Zwei Artikel in Hypertension von 2021 diskutieren Pro ⁽¹⁾ und Contra ⁽²⁾ einer solchen Strategie.

Es wird argumentiert, dass der Beginn der antihypertensiven Einstellung mit einer Kombinationstherapie zu einem rascheren Erreichen der Blutdruckziele und damit auch zu einer verringerten Anzahl von harten Endpunkten führe. Als Beleg wird die nachträgliche Auswertung der Value-Studie von Weber et al. angeführt. Hier wurden aber viele Patienten mit Vortherapie in die Studie eingeschlossen und Valsartan gegen Amlodipin plus zusätzliche Medikation getestet. Keineswegs also eine initiale Kombinationstherapie verschiedener Medikamente. Patienten mit einem guten Ansprechen nach einem Monat bzw. einem kontrollierten Blutdruck nach sechs Monaten schnitten darin bei harten kardiovaskulären Endpunkten besser ab als ihre gematchten Kontrollen. Kann das initial gute Ansprechen nicht einfach diejenigen Patienten mit einer guten Prognose selektiert haben, die einfacher einzustellen waren?

Als weiterer Beleg wird eine retrospektive Kohortenstudie von Xu von 2015 angenommen. Darin wurden rückwirkend Daten von 88.756 Erwachsenen mit Hochdruck ausgewertet. Es wurde gesehen, dass Patienten mit systolischen Blutdruckwerten von über 150 mmHg mehr kardiovaskuläre Ereignisse hatten und dass sich bei Blutdruckwerten zwischen 130 und 150 mmHg dieses Risiko nicht weiter senken ließ. Betrug die Zeit bis zur Intensivierung der antihypertensiven Therapie weniger als 1,44 Monate im Durchschnitt, wurde dies als Basisrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis und Tod genommen. Für einen Zeitraum bis zur Intensivierung zwischen 1,440 und 4,681 Monaten betrug die Hazard ratio (HR) 1,12 (95 % Konfidenzintervall (CI) 1,05 – 1,20, p = 0,009). Für die Zeit zwischen 4,682 – 8,689 Monaten war die HR 1,23 (95 % CI 1,15 – 1,32, p < 0,001). Danach fiel die HR wieder ab. Durch die Frequenz der Visiten wurde dieses Ergebnis nicht beeinflusst. Aber wer wartet denn in Deutschland mehr als 4,6 Monate, um die Ergebnisse der initialen Blutdrucksenkung beurteilen zu können?

Es gibt Hinweise, dass Patienten mit Kombinationstherapie verglichen mit denen unter initialer Monotherapie nach einem Jahr deutlich höhere Raten an gut eingestelltem Blutdruck haben. Wald belegt aber lediglich in einer Metaanalyse von 42 Studien, dass das Hinzufügen einer weiteren Substanz verglichen mit Verdoppelung der Dosis eines Medikaments fünfmal effektiver ist. Die

Auswertung elektronischer Patientendaten von Egan zeigt, dass verglichen mit einer Monotherapie zu Beginn Patienten mit einer fixen Dosiskombination als Initialtherapie eine HR von 1,53 (95 % KI 1,47 – 1,58) und Patienten mit einer freien Dosiskombination zu Beginn 1,34 (95 % KI 1,31 – 1,37) für eine bessere Blutdruckkontrolle nach einem Jahr hatten. Dies waren jedoch keine randomisierten Gruppen und weder waren die Blutdruckmessungen, Häufigkeit der Visiten usw. standardisiert.

Außerdem würden Patienten mit initialer Kombinationstherapie eine deutliche bessere Adhärenz aufweisen. Der Prozentsatz von Patienten, die ihre Therapie unterbrachen, betrug für Patienten mit einer nichtdiuretischen Monotherapie 39,4 – 43,1 % innerhalb von neun Monaten und 24,8 – 31,4 % für Therapiekombinationen ohne Diuretika (keine Fixkombinationen). Bemerkenswert ist meiner Ansicht nach eher der hohe Prozentsatz in beiden Gruppen. Hat der statistisch signifikante Unterschied auch wirklich klinisch bedeutsame Auswirkungen?

In der NICE Leitlinie von 2019 wird ebenfalls festgestellt, dass die gefundene Evidenz nicht ausreicht, um eine initiale Kombinationstherapie empfehlen zu können. Lediglich eine Studie mit sehr geringer Evidenz könnte einen Hinweis auf einen Vorteil bei Diabetikern geben.

Patienten mit Grad II Hypertonie (RR > 160/100 mmHg) werden in aller Regel nicht mit nur einer antihypertensiven Substanz eingestellt werden können. Die Empfehlung, bei diesen Patienten sofort mit einer Kombinationstherapie zu beginnen, scheint aber nicht gut begründet. Die gewünschte schnelle Einstellung ließe sich unserer Ansicht nach ebenso gut mit einer Intensivierung der Therapie in vier- bis sechswöchentlichen Intervallen erreichen. Die meist deutlich teureren Fixkombinationen sollten Sonderfällen vorbehalten bleiben.

¹ Persu A, Lopez-Sublet M, Algharably EAE-H, Kreutz R: Starting antihypertensive drug treatment with combination therapy. Hypertension 2021; 77: 800-805.

² Zhang ZY, Yu YL, Asayama K et al.: Starting antihypertensive drug treatment with combination therapy: controversies in hypertension – con side of the argument. Hypertension 2021; 77: 788- 798.

Tabelle 1: Kosten ausgewählter Antihypertensiva

Wirkstoff / Wirkstoffkombination ^{1,2}	Kosten pro N3 [€] ^{1,2}	Kosten pro Tag [€] ^{1,2}	Kosten pro Tag im Vergleich Monopräparate vs. Fixkombinationen [€] ^{1,2}
Amlodipin 5 mg 100 St.	12,52	0,13	–
Candesartan 8 mg 98 St.	18,73	0,19	–
Enalapril 10 mg 100 St.	12,30	0,12	–
Hydrochlorothiazid (HCT) 12,5 mg 100 St.	15,03	0,15	–
Hydrochlorothiazid (HCT) 25 mg 100 St.	16,31	0,16	–
Lercanidipin 10 mg 100 St.	14,28	0,14	–
Losartan 50 mg 98 St.	20,41	0,21	–
Olmesartan 20 mg 98 St.	21,38	0,22	–
Ramipril 5 mg 100 St.	13,54	0,14	–
Valsartan 80 mg 98 St.	18,40	0,19	–
Valsartan 160 mg 98 St.	20,54	0,21	–
Telmisartan 40 mg 98 St.	20,10	0,21	–
<hr/>			
Amlodipin 5 mg / Candesartan 8 mg 98 St.	25,32	0,26	0,13 + 0,19 = 0,32
Amlodipin 5 mg / Ramipril 5 mg 100 St.	28,62	0,29	0,13 + 0,14 = 0,27
Amlodipin 5 mg / Ramipril 5 mg / HCT 12,5 mg 100 St. ³	63,27	0,63	0,13 + 0,14 + 0,15 = 0,41
Amlodipin 5 mg / Losartan 50 mg 98 St. ³	53,68	0,55	0,13 + 0,21 = 0,34
Amlodipin 5 mg / Olmesartan 20 mg 98 St.	35,53	0,36	0,13 + 0,22 = 0,35
Amlodipin 5 mg / Olmesartan 20 mg / HCT 12,5 mg 98 St.	38,81	0,40	0,13 + 0,22 + 0,15 = 0,50
Amlodipin 5 mg / Valsartan 80 mg 98 St.	47,16	0,48	0,13 + 0,19 = 0,32
Amlodipin 5 mg / Valsartan 160 mg / HCT 12,5 mg 98 St.	83,86	0,86	0,13 + 0,21 + 0,15 = 0,49
Amlodipin 5 mg / Telmisartan 40 mg 98 St. ³	101,25	1,03	0,13 + 0,21 = 0,34
Enalapril 10 mg / Lercanidipin 10 mg 100 St.	39,19	0,39	0,12 + 0,14 = 0,26

Stand Lauer-Taxe: 15.04.2022.
¹Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates ohne Parallel- und Reimporte; Zuzahlung, Apotheken- und Herstellerrabatt nach §§ 130-130a SGB V nicht berücksichtigt.
²Darstellung einzelner Beispiele mit gängigen Dosierungen nach Fachinformation; andere Wirkstärken sowie Dosierungen als die dargestellten erhältlich.
³Nur ein einziges Präparat mit dieser Zusammensetzung und Wirkstärke auf dem Markt erhältlich.

Fazit:

Wir nehmen gerne erst einmal ein Präparat und dosieren das auf. Einmal um die Wirkung und auch die Nebenwirkungen abschätzen zu können. Nur in Ausnahmefällen wird eine Kombination eingesetzt.

Mit mehreren einzelnen Wirkstoffen können wir bei der Blutdruckeinstellung besser „Feintuning“ betreiben.

Aktualisierte S2k Leitlinie chronischer Pruritus

Aktualisiert 01.03.2022

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-048I_S2k_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus_2022-03.pdf

Was gibt es Neues?

Autorin: Sonja Ständer

Neue Empfehlungen:

- Empfehlungen für systemische Immunsuppressiva und Biologika bei der chronischen Prurigo (Cyclosporin, Methotrexat, Azathioprin, Thalidomid, Dupilumab)
- Capsaicin: Bei brachioradialem Pruritus und Notalgia parästhetica kann eine Therapie mit dem 8 %-igen Capsaicin- Pflaster erwogen werden.
- Topische Steroide: Für Pruritus ohne entzündliche kutane Veränderungen kann die Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen werden. Ihr Einsatz ist beim Fehlen anderer Therapieoptionen versuchsweise möglich.
- Neue Tabelle für besondere Therapieoptionen bei schwangeren Patient:innen
- Empfehlung zur Erhebung der subjektiven Krankheitslast in der Diagnostik und Behandlung von Patient:innen mit chronischem Pruritus (Kapitel 2.4).

Zahlreiche Studien belegen, dass CP zu erheblichem subjektiven Leiden der Betroffenen führen kann. Dies äußert sich in Schlafstörungen, Angst, Depressivität, niedrigem Selbstwertgefühl, Belastung zwischenmenschlicher Beziehungen, Erleben von Stigmatisierung, sozialem Rückzug und sogar Suizidalität.

Stärkerer Empfehlungsgrad bei folgenden Therapien:

- Menthol und/oder Polidocanol werden zur topischen Therapie des chronischen Pruritus empfohlen.
- Lidocain kann zur topischen Therapie des chronischen Pruritus empfohlen werden.

Schwächerer Empfehlungsgrad bei folgenden Therapien:

- Der Einsatz von nicht sedierenden Antihistaminika kann bei chronischem Pruritus erwogen werden.

Entfallene Empfehlungen:

- Topische Cannabinoidrezeptor-Agonisten werden nicht mehr empfohlen.
- Serotonin-Rezeptorantagonisten: Entfall der Ausnahmeempfehlung; werden nicht empfohlen.

Fazit:

Die Leitlinie gibt gute Raschläge, was man bei welchen Pruritusformen empfehlen kann.

Es gibt tatsächlich verschiedene möglicherweise effektive Therapieempfehlungen. Man kann das sehr gut leidenden Patienten vermitteln.