

## Cochrane Library aktuell

### Donepezil bei Alzheimer-Demenz

Morbus Alzheimer ist die häufigste Form von Demenzerkrankungen. Ein Therapieansatz ist es, die cholinerge Neurotransmission durch Hemmung der enzymatischen Spaltung des Neurotransmitters Acetylcholin zu verbessern. Das ist mit Cholinesterasehemmern möglich, Donepezil ist ein Vertreter dieser Substanzgruppe. Inwiefern Donepezil bei Alzheimer-Demenz wirksam und sicher ist, war Gegenstand des Updates eines systematischen Cochrane Reviews, dessen erste Beurteilung aus dem Jahr 1998 stammt.

Dazu wurden 30 randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien über mindestens 12 Wochen (meistens 6 Monate) Laufzeit bei Patienten (n = 8257) mit leichten, mittelschweren und schweren Erkrankungsstadien eingeschlossen. 13 Studien (n = 3396) verglichen während 24 bis 26 Wochen Donepezil 10 mg/Tag mit Plazebo. Unter dem Verum verbesserte sich die Kognition, gemessen mit ADAS-Cog (MD: -2,67; 95%-KI: -3,31 bis -2,02; n = 1130; 5 Studien), MMSE (MD: 1,05; 95%-KI: 0,73 bis 1,37; n = 1757; 7 Studien), SIB (MD: 5,92; 95%-KI: 4,53 bis 7,31; n = 1348; 5 Studien). Auch bezüglich Alltagsfähigkeiten (gemessen mit Donepezil im ADCS-ADL-sev) schnitten die Patienten besser ab (MD: 1,03; 95%-KI: 0,21 bis 1,85; n = 733; 3 Studien). Der klinische Gesamteindruck verbesserte sich unter Donepezil auf der «clinician-rated global impression change scale» (OR = 1,92; 95%-KI: 1,54 bis 2,39; n = 1674; 6 Studien). Dagegen zeigte sich in

Verhalten und Lebensqualität kein Unterschied. Patienten unter Donepezil hatten häufiger Nebenwirkungen als unter Plazebo (72 vs. 65%) und schieden aus der Studie auch häufiger aus (24 vs. 20%). Hauptsächlich Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö.

3 Studien verglichen die Gabe von 10 mit 5 mg/Tag Donepezil während 26 Wochen. Die tiefere Dosierung bewirkte eine leicht schlechtere Kognition im ADAS-Cog, nicht aber im MMSE oder SIB. Die Lebensqualität war aufgrund von weniger Nebenwirkungen jedoch leicht besser. Eine höhere Dosierung von 23 mg/Tag (2 Studien) brachte dagegen keine weiteren Vorteile.

Bei moderater Evidenz schliessen die Autoren, dass Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Alzheimer-Demenz unter der Donepeziltherapie einen kleinen Nutzen bezüglich Kognition, Alltagsfähigkeiten und klinischen Gesamteindrucks erfahren. Die Verbesserungen waren unter 10 mg marginal grösser als unter 5 mg. Dagegen traten unter 10 mg häufiger Nebenwirkungen auf. Die Therapie dürfte gegenüber Plazebo unter Berücksichtigung der Inanspruchnahme der gesamten Gesundheitsressourcen kostenneutral sein. ▲

Abkürzungen: MD = Mean difference; KI = Konfidenzintervall

Quelle: Lane R et al.: Exercise for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev 2017; 12: CD000990.

### Sind Übungen bei Handarthritiden nützlich?

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Polyarthritiden und befällt häufig die Handgelenke. Handübungen werden oft verordnet, um Beweglichkeit, Kraft (Griff- und Kneifstärke) und damit die Funktion der Hand zu verbessern. Ob diese Massnahmen jedoch die gewünschte Wirkung haben, wurde in einem systematischen Cochrane Review überprüft. Dazu wurden 7 randomisierte und quasi-randomisierte Studien mit 841 Patienten mit rheumatoider Arthritis zwischen 20 und 94 Jahren eingeschlossen, in denen Handübungen mit keinen Übungen verglichen wurden.

Die kurzfristige Verbesserung (< 3 Monate) der Handfunktion war in 1 Studie unsicher (sehr geringe Evidenzqualität), in einer weiteren Studie (moderate Evidenzqualität) zum mittel- und langfristigen Effekt (3–11 bzw. ≥ 12 Monate) war sie leicht erhöht. Die absolute Veränderung der Handfunktion auf der Funktionsskala von 0 bis 100 lag bei einer mittelfristigen Behandlung bei 5 Prozent und bei einer Behandlung über 12 Monate bei 4 Prozent (95%-KI: 2 bis 7% bzw. 1 bis 8%), wobei eine Verbesserung um 4 bis 5 Prozent einem minimalen klinischen Nutzen entspricht. Die Number needed to treat für einen zusätzlichen Benefit (NNTB) betrug 8 be-

ziehungsweise 9 Patienten (95%-KI: 5 bis 20% bzw. 6 bis 27%).

Die kurzfristige Verbesserung (< 3 Monate) der Schmerzen war in 2 Studien gegenüber der Kontrollgruppe unsicher (sehr geringe Evidenzqualität), in einer weiteren Studie (moderate Evidenzqualität) zum mittel- und langfristigen Effekt (3–11 bzw. > 12 Monate) war gegenüber der Kontrollgruppe nur ein kleiner respektive kein Unterschied festzustellen. Die absolute Veränderung auf der visuellen Analogskala von 0 bis 100 lag kurzfristig bei -28 Prozent (95%-KI: -49 bis -7%) und mittel- bis langfristig bei -3 beziehungsweise -4 Prozent (95%-KI: -7 bis 2% bzw. -8 bis 1%).

Die Griffstärke verbesserte sich durch die Handübungen in 3 Studien kurzfristig nicht eindeutig mit 3,5 kg in der linken Hand, 4 kg in der rechten Hand (sehr niedrige Evidenzqualität). Die mittel- bis langfristige Wirkung war dagegen klein bis nicht existent bei beiden Händen (hohe Evidenzqualität). Die relative Veränderung einer mittelfristigen Behandlung lag bei 11 respektive 9 Prozent bei einer über 12 Monate dauernden Behandlung (95%-KI: -2 bis 13% bzw. -5 bis 23%). Die Kneifstärke wurde kurzfristig nicht eindeutig verbessert

## Neues aus der Cochrane Library

(2 Studien, sehr geringe Evidenzqualität); auch mittel- bis langfristig waren die Effekte klein bis inexistent (1 Studie, hohe Evidenzqualität). Die relative Veränderung lag bei 8 respektive 10 Prozent (95%-KI: -4 bis 19% bzw. -2 bis 22%). Nebenwirkungen scheinen Handübungen nicht zu induzieren (1 Studie, moderate Evidenzqualität). Ob Handübungen die Handfunktion, Schmerzen, Griff- oder Kneifstärke ver-

bessern, ist nicht eindeutig geklärt. Möglicherweise zeigen sie kurzfristig einen kleinen Effekt, mittel- oder langfristig jedoch eher nicht, so die Schlussfolgerung der Autoren. ▲

Abkürzungen: NNTB = Number needed to additional benefit; ACR = American College of Rheumatology; KI = Konfidenzintervall

Quelle: Williams MA et al.: Exercise for rheumatoid arthritis of the hand. Cochrane Syst Rev 2018; 7: CD003832.

## Grippeimpfung bei COPD-Patienten reduziert Exazerbationen

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist die Verabreichung der Grippeimpfung empfohlen. Diese Empfehlung basiert jedoch grösstenteils auf Daten aus Beobachtungsstudien und nur wenigen randomisiert kontrollierten Studien (RCT). Influenza führt bei COPD-Patienten zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, die Impfung dagegen hat ein Potenzial für Nebenwirkungen. Ob eine Influenzaimpfung bei COPD-Patienten zu weniger respiratorischen Erkrankungen führt oder die Mortalität reduziert, untersuchte ein systematischer Cochrane-Review. Dazu wurden 6 RCT mit 2469 COPD-Patienten analysiert.

Die Grippeimpfung mit inaktiviertem Virusimpfstoff führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion von Exazerbationen bei den geimpften COPD-Patienten (MD: -0,37; 95%-KI: -0,64 bis -0,11; p = 0,006; 2 Studien, n = 180, geringe Qualität der Evidenz), dies hauptsächlich in

den ersten 3 bis 4 Wochen nach Verabreichung der Impfung. In der Impfgruppe traten signifikant mehr lokale Nebenwirkungen auf. Sie waren jedoch generell mild und vorübergehend.

Die Verabreichung von zusätzlichem intranasal appliziertem, abgeschwächtem Lebendimpfstoff brachte dort, wo er eingesetzt wurde, keine zusätzliche Wirkung. Für eine Aussage zur Wirkung auf die Mortalität waren die Studien zu klein.

Eine Grippeimpfung reduziert somit Exazerbationen bei COPD-Patienten in ähnlichem Ausmass, wie dies zuvor Beobachtungsstudien gezeigt hatten. Eine kurzfristige Erhöhung von Exazerbationen nach der Impfung wurde nicht beobachtet. ▲

Abkürzungen: MD = Mean difference; KI = Konfidenzintervall

Quelle: Kopsaftis Z et al.: Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Syst Rev 2018; 6: CD002733.

## EXPERTENKOMMENTAR



Prof. Dr. med. Markus Solèr  
St. Claraspital  
4016 Basel  
E-Mail: markus.soler@claraspital.ch

Diese Cochrane Analyse beruht auf sehr kleinen Studien, die zudem alle über 10 Jahre alt sind (ältere Impfstoffe verursachen z.T. deutlich mehr lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle), und basiert in der Hauptaussage auf lediglich 2 randomisierten, kontrollierten Studien mit 180 eingeschlossenen Patienten! Einmal mehr wird uns vor Augen geführt, dass für den klinischen Alltag wichtige Fragen oft nur wenig untersucht sind und wir deshalb auf mechanistischen Überlegungen und Analogieschlüssen basierend (und oft auf gemachten eigenen Erfahrungen) handeln müssen.

Die Grippeimpfung schützt erwiesenermassen vor Erkrankung durch Infektionen mit den eingeschlossenen Influenzastämmen. Bei Patienten mit COPD hat dies auch einen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Exazerbationen.

Der Anteil an COPD-Exazerbationen, der durch Infektion mit dem Grippevirus zustande kommt, ist nicht sehr gut dokumentiert und wechselt von Saison zu Saison. Der hier dokumentierte Schutzeffekt ist im Vergleich zum protektiven Effekt einer inhalativen COPD-Therapie auf die Exazerbationsfrequenzen in den grossen Phase-3-Studien jedoch eindrucklich.

Die Impfung selbst führt nicht zu vermehrten Exazerbationen: In den ersten 3-4 Wochen nach Impfung besteht kein Unterschied in der Exazerbationsfrequenz zwischen Geimpften und Placebogruppe (...obwohl viele Impfgegner immer wieder eine durch die Impfung ausgelöste «Erkältung» als Ablehnungsgrund anführen). Erst nach dieser Zeit ist eine wirksame Immunantwort auf den Impfstoff und damit eine beginnende protektive Wirkung zu erwarten. Auch wenn keine guten Mortalitätsdaten vorliegen, erscheint die Grippeimpfung als hoch kosteneffektive Massnahme gut begründet. Die hier analysierten Studiendaten, ebenso wie weitere Daten aus Beobachtungsstudien, haben dazu geführt, dass diese jährliche Impfung in den COPD-Guidelines empfohlen wird. ▲

## Neues aus der Cochrane Library

### Antibiotika bei chronisch produktivem Husten bei Kindern wirksam

Husten ist oft Grund für einen Arztbesuch. Häufigster Grund bei Kindern für einen chronisch produktiven Husten (mehr als 4 Wochen) ist eine langwierige bakterielle Bronchitis, ob schon auch andere ernste Erkrankungen mit einem produktiven Husten einhergehen. Eine frühzeitige Behandlung verbessert den klinischen Verlauf wie auch die Lebensqualität. Ob ein Eingreifen mit Antibiotika, ausser bei Kindern mit Bronchiektasen oder anderen respiratorischen Grunderkrankungen, wirksam und sicher ist, war Fragestellung eines systematischen Cochrane Reviews. Dazu wurden 3 randomisierte, kontrollierte Studien analysiert, die bei gesamthaft 190 Kindern zwischen 21 Monaten und 6 Jahren mit chronisch produktivem Husten Antibiotika versus Plazebo oder eine Kontrollgruppe verglichen. Die Behandlungen dauerten zwischen 7 und 14 Tagen; 2 Studien verwendeten Amoxicillin/Clavulansäure, 1 Studie Erythromycin.

Es stellte sich heraus, dass der Anteil der nicht geheilten Kinder nach Studienende in der Antibiotikagruppe kleiner war (OR: 0,15; 95%-KI: 0,07 bis 0,31). Daraus ergab sich eine

Number needed to treat für einen zusätzlichen Benefit (NNTB) von 3 Patienten (95%-KI: 2 bis 4). 2 Studien untersuchten die Krankheitsprogression (n = 125), gemessen am Verbrauch von weiteren Antibiotika. Diese war in der Antibiotikagruppe deutlich tiefer (OR: 0,10, 95%-KI: 0,03 bis 0,34; NNTB: 4, 95%-KI: 3 bis 5). In allen 3 Studien (n = 190) traten in den Antibiotikagruppen mehr Nebenwirkungen auf, gegenüber der Plazebogruppe jedoch nicht signifikant (OR: 1,88; 95%-KI: 0,62 bis 5,69). Die Qualität der Evidenz ist moderat für alle Outcomes, für die Nebenwirkungen ist sie gering.

Somit scheinen Antibiotika für die Therapie von chronisch produktivem Husten bei Kindern mit einer NNTB von 3 wirksam zu sein. Allerdings muss mit Nebenwirkungen gerechnet werden, so das Fazit der Autoren. ▲

Abkürzungen: OR = Odds Ratio; NNTB = Number needed to additional benefit; KI = Konfidenzintervall

Quelle: Farne HA et al.: Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 9: CD010834.

### Antidepressiva sind bei Alkoholkranken mit Depression einen Versuch wert

Die Alkoholerkrankung ist ein verbreitetes Problem der öffentlichen Gesundheit, häufig gekennzeichnet durch Rückfälle, medizinische und psychosoziale Komplikationen. Bei alkoholkranken Patienten, die eine Therapie beginnen, ist oft auch eine begleitende Depression zu beobachten. Diese ist ein zusätzlicher Risikofaktor für erhöhte Morbidität und Mortalität und hat negativen Einfluss auf die Therapie. Ob eine antidepressive Behandlung für diese Patienten nützlich ist, untersuchte ein systematischer Cochrane Review. Dazu wurden 33 Studien (n = 2242, Durchschnittsalter 42 Jahre) analysiert, davon verglichen 22 Studien Antidepressiva mit Plazebo, 2 Studien mit Psychotherapie, 5 mit Antidepressiva und 4 mit anderen Medikationen.

Die klinische Anwendung von Antidepressiva wird durch Evidenz geringer Qualität gestützt. Antidepressiva hatten auf Parameter wie Verringerung der Depressionsschwere (14 Studien, n = 1074 Patienten; SMD: -0,27, 95%-KI: -0,49 bis -0,04) und Therapieresponse (10 Studien; n = 805; RR: 1,40; 95%-KI: 1,08 bis 1,82) einen positiven Einfluss, der jedoch nach Ausschluss der Studien mit dem höchsten Risiko eines Bias nicht mehr signifikant war. Unterschiede zwischen Anfangs- und Schlussauswertung in Bewertungsskalen von Untersuchern hinsichtlich anderer relevanter Parameter konnten nicht festgestellt werden.

Antidepressiva erhöhten dagegen im Vergleich zu Plazebo die Anzahl abstinerer Teilnehmer während der Studie (RR: 1,71; 95%-KI: 1,22 bis 2,39; 7 Studien; n = 424) und reduzierten die Anzahl Drinks pro Trinktag (MD: -1,13; 95%-KI: -1,79

bis -0,46; 7 Studien; n = 451). Auf die Rate abstinerer Tage hatte die Therapie mit Antidepressiva jedoch keinen Einfluss (moderate Qualität der Evidenz).

Unterschiede bezüglich Anzahl der Studienabbrüche waren zwischen den Antidepressiva- und Plazebogruppen nicht zu beobachten (RR: 0,98; 95%-KI: 0,79 bis 1,22; 17 Studien, n = 1159). Das Risiko für Nebenwirkungen (Studienabbruch aus medizinischen Gründen) war nicht signifikant erhöht (RR: 1,15; 95%-KI: 0,65 bis 2,04; 10 Studien, n = 947). Es erscheint bei dieser Patientengruppe minimal, vor allem bei neueren Substanzklassen wie die der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer.

Aufgrund dieser Resultate erscheint eine Antidepressivatherapie bei Alkoholkranken mit begleitender Depression für die Behandlung der Depression oder der Alkoholerkrankung oder beidem nützlich, wenn auch bei möglicherweise bescheidenem klinischem Effekt. ▲

Abkürzungen: RR = Risk Ratio; MD = Mean difference; KI = Konfidenzintervall; SMD = Standardized mean difference

Quelle: Agabio R et al.: Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. Cochrane Syst Rev 2018; 4: CD008581.