

STUDIEN IM FOKUS



Foto: picture alliance

Notfallmedizinische Versorgung akut kranker Patienten

Eine liberale Sauerstofftherapie erhöht die Mortalität gegenüber einer konservativen

Ob sich eine liberale Sauerstofftherapie im Vergleich zum konservativen Vorgehen auf die Morbidität und Mortalität bei akut Kranken auswirkt, hat eine Metaanalyse kanadischer Wissenschaftler untersucht. In die Vergleichsuntersuchung gingen 25 randomisierte kontrollierte Studien mit mehr als 16 000 Patienten mit Akuterkrankung ein. Das waren Sepsis, akut kritische Erkrankung, Schlaganfall, Trauma, Myokardinfarkt, Herzstillstand und chirurgischer Notfall. Patienten mit ausgeprägter Hypoxämie waren von der Analyse ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden Studien, in denen eine liberale mit einer konservativen Sauerstoffversorgung verglichen wurde. Die oberen und unteren Grenzen der beiden Strategien variierten allerdings.

In den Studienarmen mit konservativer Sauerstoffgabe lag die durchschnittliche Konzentration des eingeatmeten O₂ (fraction inspired oxygen; FiO₂) zwischen 0,21

und 0,5 (21 % und 50 % O₂), bei liberaler Strategie zwischen 0,28 und 1,0 (28 % und 100 % O₂). Verglichen mit einer konservativen Sauerstofftherapie führte die liberale zu einer erhöhten Mortalität in der Klinik (relatives Risiko [RR]: 1,21; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] [1,03; 1,43]), außerdem zu einer erhöhten 30-Tage-Mortalität (RR: 1,14 [1,01; 1,29]) und einer erhöhten Mortalität im Langzeitverlauf (RR: 1,10 [1,00; 1,20]). Die Morbidität war in beiden Gruppen vergleichbar. Die „Number Needed to Harm“ für einen Todesfall betrug bei großzügiger Sauerstofftherapie 71 ([37; 1 000]).

Fazit: Die Studie belegte die klinische Relevanz einer Hyperoxämie bei Notfallpatienten, kommentiert Prof. Dr. med. Hans-Jörg Busch, Leiter des Universitäts-Notfallzentrums der Universitätsklinik Freiburg. „Noch vor wenigen Jahren wurde die liberale Sauerstoffthera-

pie nach dem Leitspruch ‚Viel hilft viel‘ bei einer Vielzahl von Patienten mit akuten Erkrankungen oder Verletzungen in der präklinischen und klinischen Akut- und Notfallmedizin angewandt und gelehrt. Heute wissen wir, dass der Grundsatz ‚Weniger ist mehr‘ gilt. Daher haben schon einige Fachgesellschaften eindeutige Empfehlungen zu einer konservativen Sauerstofftherapie mit definierten Zielbereichen formuliert“, erklärt Busch.

Es sei aber zu bedenken, dass der Zielbereich für die Sauerstoffgabe von der Grunderkrankung des Patienten abhängig sein könne. Bei speziellen Krankheitsbildern, zum Beispiel einer Kohlenmonoxid-Vergiftung, könne einer Hyperoxie durchaus auch therapeutische Bedeutung zukommen. **Christine Vetter**

Chu KD, Kim LH, Young PJ, et al.: Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018; 391; 1693–705.



Foto: Janet Layhens/stock.adobe.com

Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom

Methylphenidat vor allem für Kinder bevorzugen und Amphetamine für Erwachsene

Nutzen und Risiken einer medikamentösen Therapie des Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS) werden unterschiedlich beurteilt. So differieren auch die Empfehlungen in den verschiedenen Leitlinien zum Vorgehen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Mithilfe einer Netzwerk-Metaanalyse sollten daher Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Substanzen in diesen 3 Altersgruppen anhand der Daten aus doppelblinden randomisierten Studien verglichen werden.

In die Netzwerk-Metaanalyse wurden 133 Studien eingeschlossen: 81 Studien mit Kindern und Jugendlichen, 51 Studien mit Erwachsenen und eine Studie mit Kindern,

Jugendlichen und Erwachsenen (1). An diesen Studien hatten insgesamt 14 346 Kinder und Jugendliche und 10 296 Erwachsene teilgenommen. Verglichen wurden Wirksamkeit und Sicherheit bei 12-wöchiger Behandlung mit Amphetaminen, Atomoxetin, Bupropion, Clonidin, Guanfacin, Methylphenidat und Modafinil gegeneinander oder mit Placebo.

Die wichtigen ADHS-Symptome wurden bei Kindern und Jugendlichen nach klinischer Beurteilung durch alle Substanzen stärker verbessert als mit Placebo. Bei einer Beurteilung durch Lehrer waren nur Methylphenidat und Modafinil besser als Placebo. Bei den Erwachsenen waren nach klinischer Beurtei-

lung Amphetamine, Methylphenidat, Bupropion und Atomoxetin, nicht jedoch Modafinil besser als Placebo. Keine Daten lagen für Guanfacin und Clonidin vor. Beim direkten Vergleich der Wirkstoffe wirkten bei allen Patienten Amphetamine besser als Modafinil, Atomoxetin und Methylphenidat. Zusätzlich waren bei Kindern und Jugendlichen Amphetamine wirksamer als Guanfacin, Methylphenidat war wirksamer als Atomoxetin. Methylphenidat, Atomoxetin und Bupropion wirkten bei Erwachsenen besser als Modafinil.

Kinder und Jugendlicher vertrugen nur Guanfacin und Amphetamine schlechter als Placebo. Erwachsene tolerierten Modafinil,

Amphetamine, Methylphenidat und Atomoxetin schlechter als Placebo. Bei allen Patientengruppen wurden alle aktiven Substanzen ähnlich vertragen.

Fazit: Unter Berücksichtigung aller Effekte sind nach Ansicht der Autoren Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen sowie Amphetamine bei Erwachsenen die Therapie der Wahl in der Erstlinienbehandlung der ADHS. Darüber hinaus belegen die Ergebnisse der Netzwerkanalyse, dass eine sorgfältige Überwachung von Körpergewichts- und Blutdruckänderungen bei Atomoxetin ebenso wichtig wie bei Stimulanzien ist.

Im begleitenden Editorial wird darauf hingewiesen, dass die Aus-

sagekraft der Studie durch das Fehlen an entsprechenden longitudinalen und vergleichenden Studien begrenzt sei (2). Die Analyse habe auch nicht die statistische Power, um die Wirksamkeit der Substanzen bei Kindern im Alter von 5–12 Jahren und von Jugendlichen im Alter von 13–18 Jahren weiter zu differenzieren. „Damit konnte diese Netzwerk-Metaanalyse eine große Herausforderung in der ADHS-Behandlung nicht adressieren, nämlich die hohe Abbruchrate in der Pubertät trotz anhaltenden und verstärkten Beeinträchtigungen in diesem Alter“, so der Kommentar.

Die Netzwerkanalyse sei zwar eine fortgeschrittene Methodik, um Ergebnisse aus Studien zusammenzufassen und zu vergleichen. In die-

sem Fall könne die Analyse jedoch nur Teilantworten liefern. Sie bestätige, dass eine kurzzeitige Therapie wirke, sie liefere Hinweise auf die Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom Alter, aber sie gebe keine Auskunft zur Dauer der Behandlung. Daher müssten diese Fragen in weiteren Studien geklärt werden, die direkt in die klinische Praxis übertragen werden könnten.

Dr. rer. nat. Susanne Heinzl

1. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al.: Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4).
2. Arnett A, Stein M.: Refining treatment choices for ADHD. *Lancet Psychiatry* 2018; [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30295-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30295-5).



Neurogene Harnblasenfunktionsstörung

Eine Antibiotikaphylaxe kann bei rezidivierenden Infektionen sinnvoll sein

Neurogene Harnblasenfunktionsstörungen sind eine häufige urologische Komplikation bei Schädigungen des Nervensystems, zum Beispiel durch multiple Sklerose oder Rückenmarksverletzungen, aber auch bei Diabetes oder nach größeren chirurgischen Eingriffen. Viele Patienten können durch intermittierende Selbstkatheterisierung (sterile Katheter) die Harnblase druckfrei entleeren. Rezidivierende symptomatische Harnwegsinfektionen treten dennoch bei circa 25 % dieser Patienten auf.

In einer randomisierten, unverbundenen Studie ist eine niedrig dosierte Antibiotikaphylaxe auf Überlegenheit (therapeutische Effektivität, Kosten-Nutzen-Relation) gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Prophylaxe zur Verhinderung von symptomatischen Harnwegsinfekten untersucht worden.

404 Patienten mit neurogener Harnblasenfunktionsstörung und Selbstkatheterisierung wurden 1:1 randomisiert in eine Gruppe ohne und eine mit niedrig dosierter Antibiotikaphylaxe (Nitrofurantoin 50 mg, Trimethoprim 100 mg oder Cefalexin 250 mg, jeweils oral ein Mal täglich). Der primäre Studien-

endpunkt war die Inzidenz symptomatischer Harnwegsinfekte, die eine Therapie erforderten, im Zeitraum von 12 Monaten.

Von 361 Patienten konnten Daten für den primären Endpunkt ausgewertet werden. Die Inzidenz therapiebedürftiger Harnwegsinfekte lag in der Gruppe ohne Antibiotikaphylaxe bei 2,6 Fällen pro Jahr und in der Verumgruppe bei 1,3 Fällen pro Jahr (Inzidenz Rate Ratio: 0,52; $p < 0,0001$). Bei 22 von 181 Patienten mit Antibiotikaphylaxe traten leichte Nebenwirkungen der Medikamente auf wie Hautrötungen oder gastrointestinale Störungen. Resistente Erreger waren in der Behandlungsgruppe je nach Antibiotikum 2- bis 3-Mal so häufig wie in der Kontrollgruppe.

Fazit: Die Inzidenz klinisch symptomatischer und therapiebedürftiger Harnwegsinfekte lässt sich bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen und intermittierender Katheterisierung durch eine niedrig dosierte Antibiotikaphylaxe halbieren. Die Prophylaxe wird nicht nur therapeutisch als wirksam, sondern auch als kosteneffektiv beschrieben. Die Behandlung sei gut

verträglich, erfordert aber eine Surveillance auf Resistenzentwicklung.

„Ein Vorteil dieser Studie im Vergleich zu früheren ist, dass als primärer Endpunkt nicht einfach die Inzidenz der Bakteriurie, sondern der therapiebedürftigen Infektionen gewählt wurde“, kommentiert Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner von der Klinik für Urologie der Justus-Liebig-Universität Gießen. „Dieser Endpunkt ist – anders als die Bakteriurie – tatsächlich klinisch relevant.“ Die Studie habe aber auch einige Schwächen: „Sie ist unverbunden, auch den Patienten gegenüber, und nicht placebokontrolliert. Es ist daher möglich, dass Patienten und Ärzte, die wussten, wer keine Prophylaxe erhält, in der Gruppe ohne Antibiotika häufiger Symptome einer Infektion vermuteten und die Inzidenz in der Kontrollgruppe überschätzt wurde. Insgesamt aber ist die Studie hilfreich, um ein gutes Versorgungskonzept für diese Gruppe von Patienten zu entwickeln.“

Dr. rer. nat. Nicola Siegmund-Schultze

- Fisher H, Oluboyede Y, Chadwick T, et al.: Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 957–68.