



Aufstieg in die höchste Evidenzklasse: Metaanalyse untermauert die Evidenz von EA 575® bei akutem Husten

Dr. Lukas Uebbing und Dr. Simon Braun

Bei selbstlimitierenden Erkrankungen wie akuten Atemwegsinfekten erwarten Patienten vor allem Symptomlinderung, um den Leidensdruck zu mindern und so ihre Lebensqualität zu erhöhen. Die Ergebnisse einer Metaanalyse über zwei Studien mit anerkanntem wissenschaftlichem Standard zeigen, dass die positiven Effekte des Efeublätter-Trockenextrakts EA 575® nicht nur in der Bewertung der Behandelnden, sondern auch in der Beurteilung durch die Patienten sichtbar und subjektiv spürbar sind.

Hausarztpraxen und Apotheken sind die ersten Anlaufstellen für Patienten mit akutem Husten aufgrund einer akuten Infektion der Atemwege oder einer Bronchitis. In den meisten Fällen verursachen Viren solch eine Infektion, der Einsatz von Antibiotika ist deshalb nicht angezeigt [1, 2]. Rezeptfreie Hustenmedikamente mit Efeu stellen eine weit verbreitete Behandlungsoption dar. Ein systematischer Review [2] untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Efeublättern bei der Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit akutem Husten.

Efeupräparate mit unterschiedlicher Zusammensetzung zeigen leichte Verbesserung der Hustensymptome und sind unbedenklich in der Anwendung

Ein unabhängiger systematischer Review aus dem Jahr 2021 [2] wertet alle verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien (RCT), kontrollierte klinische Studien (CCT) und Beobachtungsstudien (OS) aus, die Efeublätter-Mono- oder -Kombinationspräparate bei der Therapie von Husten im Rahmen akuter Atemwegsinfekte bei Erwachsenen und Kindern untersuchten. Ziel der Arbeit war eine Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Efeuextrakten bei Atemwegsinfekten. Die Autoren selektierten elf Studien, deren Biasrisiko in verschiedenen Kategorien nach dem Cochrane-Risk-of-Bias-Tools evaluiert wurde. Das Gesamtergebnis entspricht stets dem schlechtesten Einzelergebnis. Neben fünf nichtrandomisierten Studien wurde sechs RCT bewertet (**Abb. 1**). Nur zwei Studien wurde durchgängig ein geringes

Biasrisiko attestiert. Sie stammen aus den Jahren 2016 und 2019 und erfüllen die festgelegten Einschlusskriterien. Studienpräparat war in beiden Untersuchungen der Efeublätter-Trockenextrakt EA 575® (Prospan® Hustenliquid*) [3, 4].

Der systematische Review differenziert nicht zwischen den Studien, die mit unterschiedlichen Wirkstoffen durchgeführt wurden (**Abb. 1**). Die Autoren kommen daher trotz der schwer vergleichbaren Datenbasis zu dem Schluss, dass Efeupräparate zu einer zumindest geringen Verringerung der Hustensymptome führen können. Schwerwiegende Nebenwirkungen halten die Autoren für unwahrscheinlich. Es wurde keine quantitative Auswertung der beiden Studien durchgeführt, die allen Kriterien wissenschaftlichen Standards entsprechen. Die Autoren berichten über statistisch signifikante Unterschiede in diesen Studien zugunsten der Efeubehandlung am Behandlungstag 3 anhand der Bronchitis Severity Scale (BSS) und einer visuellen Analogskala (VAS). Auch eine signifikante Verbesserung in Bezug auf die Hustenhäufigkeit anhand der Verbal Category Descriptive (VCD) in diesem Zeitraum findet Erwähnung [2].

Efeublätter-Trockenextrakt EA 575® zeigt signifikante Verbesserung verschiedener Hustenmarker

Aufbauend auf diesem groß angelegten systematischen Review wurden die beiden Studien mit Efeu-Spezial-Extrakt EA 575®, denen ein geringes Biasrisiko zugeordnet war, separat in einer Metaanalyse quantitativ analysiert und zusammengefasst [5]. Für die Evidenzsynthese durch die gepoolte Quantifizierung von Effektstärken aus beiden RCT

* Prospan® (z.B.: DE, AU, BE, CA, FR, GR, HK, KR, NL, NZ, PL, SE, USA, ZA), Abrislar (z.B.: BR, CL, CO, SG), Athos (AR), Panoto-s (MX), Prospanex (CH), Prospanus (z.B.: ES)

Studie [Studienpräparat]	Bereiche mit Biasrisiko					Gesamt- beurteilung
	D1	D2	D3	D4	D5	
Cwientzek 2011 DOI: 10.1016/j.phymed.2011.06.014 [Efeublätter-Extrakt, Hedelix® Hustensaft]	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
Safina 2014 DOI: 10.1055/s-0034-1395797 [Thymiankraut-Extrakt und Efeublätter-Extrakt, Bronchipret® Saft]	⊗	⊗	⊖	⊗	⊗	⊗
Schaefer 2016 DOI: 10.1691/ph. 2016.6712 [Efeublätter-Trockenextrakt, Prospan® Hustenliquid]	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Ali 2017 PMID: 28650326 [Efeublätter-Trockenextrakt, CofNovex®]	⊗	⊗	⊕	⊗	⊗	⊗
Khan 2018 PMID: 30587469 [Eibisch, Glanzrauke, Efeublätter-Trockenextrakt, Cough® (EMA) granules]	⊗	⊗	⊕	⊗	⊗	⊗
Schaefer 2019 DOI: 10.1183/23120541.00019-2019 [Efeublätter-Trockenextrakt, Prospan® Hustenliquid]	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕

⊕ geringes Biasrisiko ⊖ einige Bedenken in Bezug auf das Biasrisiko ⊗ hohes Biasrisiko

Abb. 1. Cochrane-Bewertung des Biasrisikos für sechs randomisierte kontrollierte Studien (RCT), basierend auf fünf Bereichen. [Nach 2] D1: Biasrisiko durch den Randomisierungsprozess, D2: Biasrisiko aufgrund von Abweichungen von der geplanten Intervention, D3: Biasrisiko aufgrund fehlender Ergebnisdaten, D4: Biasrisiko bei der Messung des Ergebnisses, D5: Biasrisiko durch Voreingenommenheit bei der Auswahl des gemeldeten Ergebnisses

werden in dieser Metaanalyse Individualdaten berücksichtigt. Diese ermöglichen präzisere Analysen der Verteilung von Effektstärken, wie beispielsweise den Vergleich der Häufigkeiten vollständiger Remission des Hustens am Therapieende mit EA 575® oder Placebo.

In beide Studien zusammen waren 390 Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren eingeschlossen, die an akutem Husten (Studie A) oder an Bronchitis litten (Studie B). Sie wurden randomisiert einer der Verum- (n = 228) bzw. einer der Placebo-Gruppen (n = 162) zugewiesen. Der Behandlungszeitraum umfasste sieben Tage sowie eine Nachuntersuchung (Follow-up) an Tag 14. Studienmedikation waren der Efeublätter-Trockenextrakt EA 575® oder Placebo, jeweils dreimal täglich eingenommen. Als Endpunkt diente der Schweregrad des Hustens. Er wurde vonseiten der Ärzte mit dem international validierten Bronchitis Severity Score (BSS) sowie durch die Patienten mit einer visuellen Analogskala (VAS) und einem Verbal Rating Score (VRS) zur Bewertung der von ihnen subjektiv empfundenen Hustenschwere erfasst.

Schweregrad der Bronchitis schon nach zwei Behandlungstagen signifikant verbessert

Statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf den BSS-Gesamtscore zeigten sich zwischen beiden

Behandlungsarmen schon nach zwei Tagen (Unterschied 0,9 Score-Punkte, $p < 0,001$) und nahmen bis zum Therapieende zu (mittlere Differenz 2,4 Score-Punkte; **Abb. 2A**). Die Score-Reduktion für Placebo nach 7 Tagen war vergleichbar mit der für EA 575® nach 4 Tagen (Placebo 6,2 und EA 575® 6,1 Score-Punkte). Daraus ergibt sich nach vier Behandlungstagen ein Behandlungsvorsprung von drei Tagen gegenüber Placebo. Analog wurde auch in Bezug auf die AUC (Area under the curve) des BSS im gesamten Behandlungszeitraum eine Verbesserung beobachtet (**Abb. 2B**).

Ob der statistisch signifikante Unterschied auch für die Patienten relevant ist, wurde mittels einer Responderanalyse überprüft. Unter Ermangelung einer definierten minimal important difference (MID) für den BSS wurde zur Ermittlung der klinischen Relevanz das Kriterium des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen. Dieses nennt eine Verbesserung von mindestens 15% der Skalenspannweite der verwendeten Skala als hinreichend sicher spürbare Veränderung [6]. Beim BSS entspricht dies einer Verbesserung von mindestens 3,15 Punkten. Hier wurde konservativ eine Verbesserung von 4 Punkten als Schwelle definiert. Demnach galten bei Therapieende 93,4% der EA 575®- und 76,5% der Placebo-Patienten als Responder. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,01$).

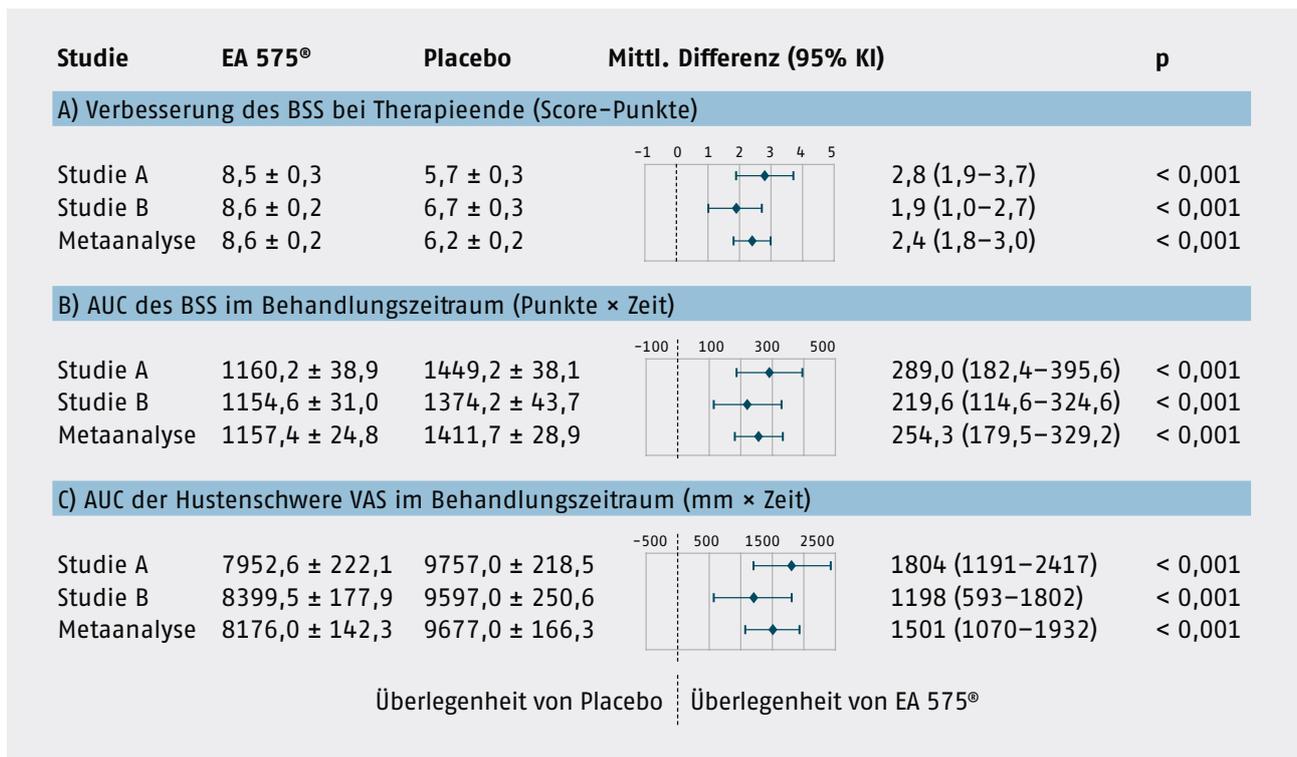


Abb. 2. Forest-Plots der Hauptergebnisse aus der Metaanalyse [Mittelwerte und mittlere Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen mit 95%-Konfidenzintervall (KI) sowie statistisches Signifikanzlevel der Differenzen (p)]. Die Überlegenheit von EA 575® ist für alle Ergebnisse statistisch signifikant und deutlich (nach [5]).

A) Verbesserung des BSS (Bronchitis Severity Score) am Behandlungsende. B) Fläche unter der Kurve (AUC) des BSS während des Behandlungszeitraums. C) AUC der Hustenschwere VAS während des Behandlungszeitraums

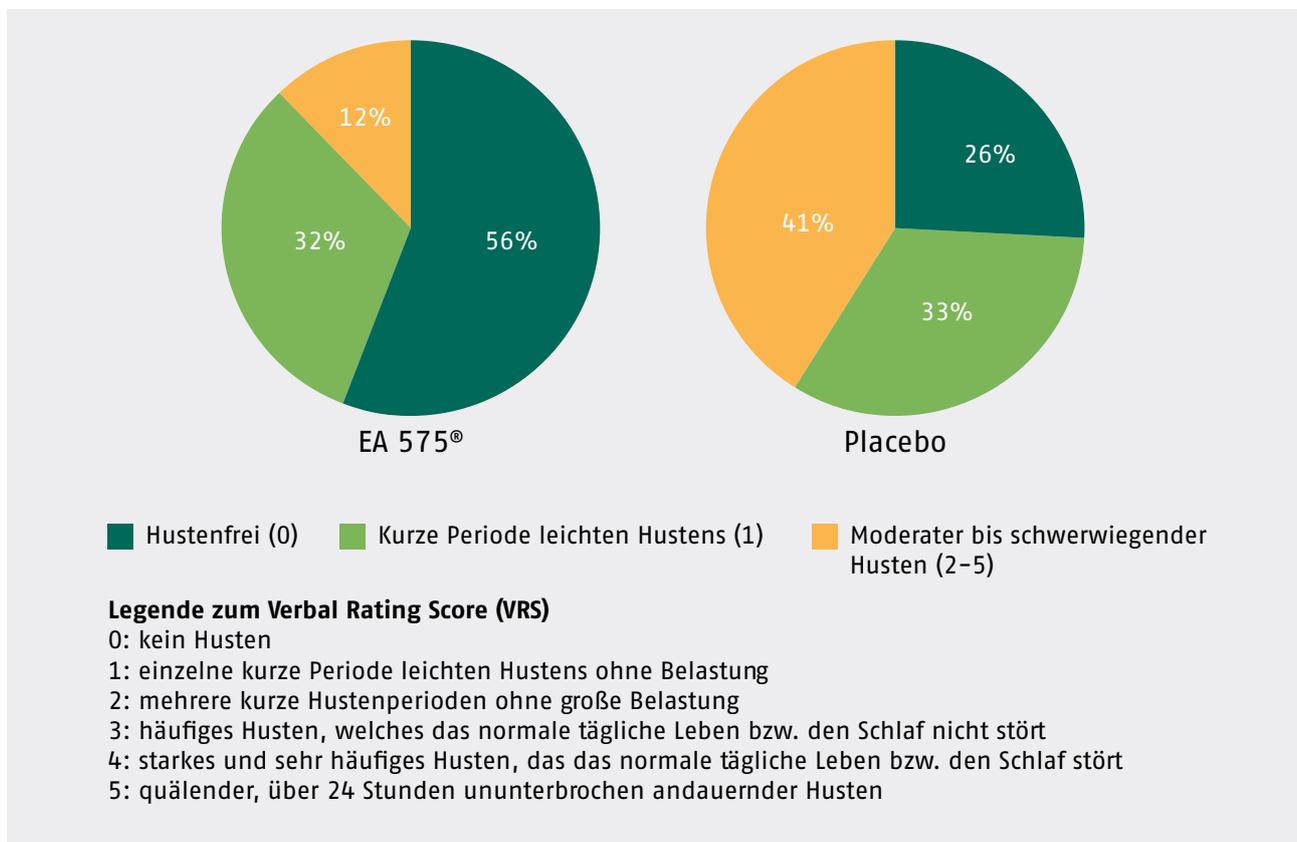


Abb. 3. Beurteilung der Hustenschwere (VRS) am Ende des Beobachtungszeitraums an Tag 14 [5]

Schweregrad des Hustens signifikant verbessert

Bezogen auf den Schweregrad des Hustens, bestimmt als AUC der mit einer VAS ermittelten Werte, ergab sich nach der 7-tägigen Einnahme ein Behandlungsgruppenunterschied von 1501 (95 % KI 1070–1932; $p < 0,001$) Score-Punkten/Stunde (**Abb. 2C**). Niedrigere Werte sind gleichzusetzen mit einer weniger ausgeprägten Hustenschwere.

Das subjektive Befinden der Patienten signifikant verbessert

Zu Studienbeginn beschrieben mehr als 90% der Patienten ihren Husten als moderat bis schwer. Dieser Anteil der schwer beeinträchtigten Patienten sank bei den mit EA 575® behandelten Teilnehmenden auf 14,5% an Tag 7 und 11,5% an Tag 14. 56,2% der Teilnehmenden aus der Verum-Gruppe waren komplett hustenfrei und 32,3% zeigten nur kurze Hustenperioden. Dies steht im deutlichen Gegensatz zu den Ergebnissen der Placebo-Gruppe, wo zum Ende des Beobachtungszeitraums (Tag 14) noch 41,1% über moderaten bis schweren Husten und 33,1% der Patienten von einem leichten Husten berichteten (**Abb. 3**). In dieser Gruppe waren 25,8% der Behandelten symptomfrei.

Zusammenfassung

Die vorliegende Metaanalyse steigert den Evidenzgrad bezüglich der Wirksamkeit von EA 575® zur Behandlung des Hustens bei Erwachsenen. Dies erfolgt durch die Erhöhung der Präzision von Schätzungen für die zu erwartenden Effektgrößen gegenüber den Einzelstudien durch die Anwendung von geeigneten metaanalytischen Methoden. Die Überlegenheit von EA 575® gegenüber Placebo kann in allen untersuchten Parametern, beispielsweise dem BSS, gezeigt werden (**Abb. 2**). Dementsprechend hebt die Metaanalyse den Efeublätter-Trockenextrakt EA 575® auf das höchste Level klinischer Evidenz (Evidenzgrad Ia). Bei selbstlimitierenden Erkrankungen wie akuten Atemwegsinfekten erwarten Patienten vor allem Symptomlinderung, um den Leidensdruck zu mindern und so ihre Lebensqualität zu erhöhen. Ein subjektiv spürbarer Behandlungseffekt ist daher ein wichtiger Faktor zur Bewertung von Therapieoptionen in diesem Indikationsgebiet. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse zeigen, dass die positiven Effekte von EA 575® nicht nur in durch die Behandelnden bewerteten Scores, sondern auch in durch die Patienten bewerteten Therapiebeurteilungen sichtbar und dementsprechend für die Patienten auch subjektiv spürbar sind. Dies hebt die klinische Relevanz der Daten hervor. Die Therapie mit EA 575® führt im Mittel zu einer signifikant schnelleren Symptomreduktion.

Die Untersuchung sicherheitsrelevanter Aspekte wie beispielsweise unerwünschter Ereignisse zeigte keinerlei relevante Unterschiede zwischen EA 575® und Placebo.

Am Ende des Beobachtungszeitraums gaben fast 90% der EA 575®-Patienten an, sich unter der Therapie mit der Studienmedikation „gut“ oder „sehr gut“ gefühlt zu haben.

Literatur

1. S3-Leitlinie Akuter und chronischer Husten (version 01 Feb. 2021). AWMF online. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-013> (23 June 2023)
2. Sierocinski E, Holzinger F, Chenot JF. Ivy leaf (*Hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections: an updated systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Aug;77(8):1113-1122. doi: 10.1007/s00228-021-03090-4. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33523253; PMCID: PMC8275562 (accessed on 23 June 2023)
3. Schaefer A, Kehr MS, Giannetti BM, Bulitta M, Staiger C. A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575®) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. *Pharmazie*. 2016 Sep 1;71(9):504-509. doi: 10.1691/ph.2016.6712. PMID: 29441845 (accessed on 23 June 2023)
4. Schaefer A, Ludwig F, Giannetti BM, Bulitta M, Wacker A. Efficacy of two dosing schemes of a liquid containing ivy leaves dry extract EA 575 versus placebo in the treatment of acute bronchitis in adults. *ERJ Open Res*. 2019 Dec 8;5(4):00019-2019. doi: 10.1183/23120541.00019-2019. PMID: 31832428; PMCID: PMC6899337 (accessed on 23 June 2023)
5. Völpl A, Schmitz J, Bulitta M, Raskopf E, Acikel C, Mösges R. Ivy leaves extract EA 575 in the treatment of cough during acute respiratory tract infections: meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Sci Rep*. 2022 Nov 21;12(1):20041. doi: 10.1038/s41598-022-24393-1. PMID: 36414647; PMCID: PMC9681772 (accessed on 23 June 2023)
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 6.1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2022 (p. 183). <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> (accessed on 23 June 2023)

Interessenskonflikt: L. Uebbing und S. Braun sind Angestellte von Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG.

Offenlegung: Medical Writing und Publikation finanziert von Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG.

Informationen zum Manuskript

Eingereicht am: 04.08.2023

Akzeptiert am: 15.09.2023

Veröffentlicht am: 23.10.2023