

Pharmakotherapie

Rationale und rationelle Pharmakotherapie in der Praxis

Wie entkrampfen Sie die Waden?

Nächtliche Wadenkrämpfe sind zwar nichts Bedrohliches, doch die meist älteren Patienten leiden dennoch stark darunter. Wenn ein derart gequälter Mensch seinen Enkel beauftragt, im Internet mal mit dem einfachen Stichwort „Wadenkrämpfe“ nach einem Gegenmittel zu googeln, dann listet ihm die Suchmaschine ganz oben Werbung für chininhaltige Medikamente auf. Ein beinahe prototypisches Beispiel für die Risiken des Internets: Chininhaltige Präparate sind für ihre Nebenwirkungen bekannt, bis hin zu lebensgefährlichen Rhythmusstörungen, auch über Todesfälle wurde schon berichtet. Der behandelnde Arzt kann hier viel besser helfen: Er kennt beispielsweise die Medikamente, die über Elektrolytverschiebungen Wadenkrämpfe auslösen und rät zu Korrekturmaßnahmen – wobei manchmal schon eine einfache und schmackhafte Bouillon Abhilfe schafft. Mehr zu diesem in der Praxis ganz alltäglichen Thema auf

Seite 4

Schwindel: Der Unterschied zwischen Studien und Praxis

Viele Studien zum Schwindel und seiner Behandlung beschäftigen sich mit dem Morbus Menière – aber wie oft sehen Sie eigentlich einen Menière in der Sprechstunde? Eine Studie an Schwindel-Patienten aus hausärztlichen Praxen zeigt nun: Meist steckt das Herz hinter den Schwindelattacken, oft sind auch Medikamente beteiligt. Welche Konsequenzen sich daraus für die Praxis ergeben, lesen Sie ab

Seite 6

Gefahr aus dem niedrigen Bereich

Über die sogenannte U-Kurve wurde im Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum viel geredet: Im hohen Bereich wird es gefährlich, aber auch im niedrigen Bereich steigt das Risiko. Derartige U-Kurven findet man aber auch beim HbA_{1c} und beim Blutdruck. Auch bei diesen beiden Parametern gilt: Es ist nicht immer gut für den Patienten, wenn man reflexartig die niedrigsten Werte anstrebt. Wie man es differenzierter und besser machen kann, zeigen unsere beiden Beiträge auf den

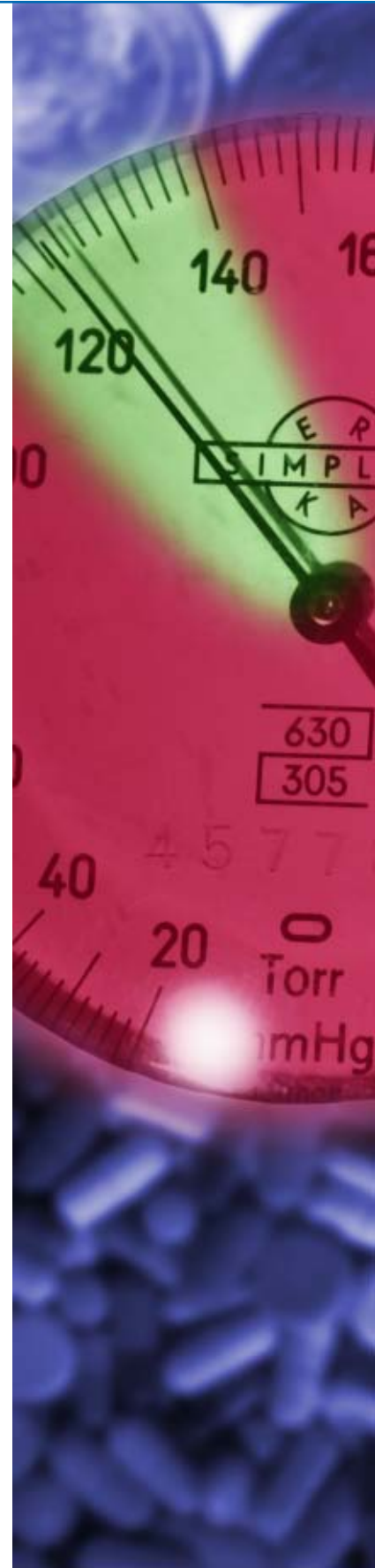
Seiten 9 und 15

Älterer Patient nimmt zu viele Medikamente

Wie komme ich auf ein verträgliches Maß?

Die leitliniengetreue Behandlung mündet bei Multimorbiden oft in ein Problem: Der Patient müsste am Ende jeden Tag einen ganzen Berg Pillen und Tabletten schlucken, die teilweise sogar gefährliche Interaktionen entfalten. Denn jede Leitlinie sieht nur für das eigene Problem die optimale Lösung vor, sie geht nicht auf mögliche weitere Erkrankungen und deren Behandlung ein – und ignoriert damit die Standardsituation in der Praxis. Eine aktuelle Arbeit zeigt, wie man den medikamentösen Wildwuchs sinnvoll und rational beschneiden kann.

Seite 29



Editorial

Depressive Erkrankungen nehmen zu Sind in jedem Fall Arzneimittel nötig?

Dr. med. Wolfgang LangHeinrich

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

der Verordnungszuwachs der Antidepressiva gegenüber dem Vorjahr liegt bei 6%, in der Gruppe der SSRI und SSNRI bei jeweils 9%. Duloxetin – Cymbalta®, ein SSNRI –, liegt mit einem Zuwachs von 12% mittlerweile auf Platz 28 der Präparatelite.

Liegt aber bei jeder Depression die Notwendigkeit einer Arzneimitteltherapie vor?

Nach der aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ weisen Antidepressiva bei der Behandlung der **leichten Depression** keinen besseren Effekt als Placebo auf. Generell sollten hier keine Antidepressiva zur Erstbehandlung eingesetzt werden. Nur bei anhaltenden bzw. sich verstärkenden Beschwerden ist ggf. eine Therapie mit Antidepressiva zu überlegen.

Bei der **mittelgradigen bis schweren Depression** sind Antidepressiva nur bei 10% bis 30% der Patienten – in erster Linie bei Patienten mit schwerer Depression – besser wirksam als Placebo. Viel zu wenig werden bei diesen Patienten die Psychoedukation und Psychotherapie genutzt. Die sofortige Behandlung mit einem Antidepressivum ist nach den Leitlinien nur bei schweren Depressionen unumgänglich.

Die Behandlung mit Antidepressiva soll nach zwei bis drei Wochen eine eindeutige Besserung bringen. Wenn nicht, ist die Therapie durch Erhöhung der Dosis des Antidepressivums bzw. Wechsel auf ein anderes Präparat modifizieren.

Alle Antidepressiva besitzen vergleichbare antidepressive Wirkung und unterscheiden sich nur bezüglich Nebenwirkungen und Interaktionspotential.

Daher sind die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (TZA) bzw. nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) und selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) nach wie vor als Mittel der ersten Wahl zur Therapie der Depression zu sehen.

Die neueren Gruppen wie Monoaminoxidaseinhibitoren, SSNRI (Venlafaxin, Duloxetin), selektive Noradrenalinrückaufnahmeinhibitoren / NMRI (Reboxetin), Alpha2-Rezeptorantagonisten (Mianserin, Mirtazapin), selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahme-Hemmer (Bupropion) und Melatonin-Rezeptor-Agonist und Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonist (Agomelatin) sind meist wesentlich teurer als die vielen vorhandenen Generika der NSMRI und SSRI.

Bei den selektiven Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI) ist das am häufigsten verordnete Duloxetin (Cymbalta®) rund dreimal teurer als eines der preisgünstigen, vergleichbaren Venlafaxingenerika.

Fazit: Die Therapie einer Depression kann schwierig, vielfältig und unübersichtlich sein, ist sie aber auch immer rational und wirtschaftlich?

Ihr



Editorial	2
Idiopathische Wadenkrämpfe, ein lästiges Problem <i>Dr. med. Klaus Ehrenthal</i>	4
Schwindel im Alter <i>Dr. med. Klaus Ehrenthal</i>	6
HbA_{1c} – je niedriger, desto besser? Teil 2: Die U-Kurve beim HbA _{1c} – was sie für die Praxis bedeutet <i>Dr. med. Uwe Popert, Dr. med. Günther Egidi</i>	9
Blutdruck – je niedriger, desto besser? Auch beim Blutdruck gilt: Der niedrige Bereich hat seine Tücken <i>Dr. med. Uwe Popert, Dr. med. Joachim Fessler</i>	15
Protonenpumpen-Hemmer sind keine Zuckerpillen! Auch wenn sie sicherlich viel Segen stiften, sollten PPI nicht kritiklos verordnet werden – denn sie haben auch Nebenwirkungen <i>Dr. med. Klaus Ehrenthal</i>	19
ACCORD-Studie Ergebnisse zu mikrovaskulären Effekten publiziert	24
Werbung-exponierte Kollegen verordnen schlechter	26
Katarakt durch UV-B, Medikamente und andere Noxen <i>Dr. med. Klaus Ehrenthal</i>	27
Absetzen von Medikamenten bei älteren Patienten – aber wie? <i>Dr. med. Jutta Witzke-Gross</i>	29
Sicherer verordnen	33
Blutungen unter Ischämieprophylaxe nach Myokardinfarkt	33
Direkte Verbraucherwerbung für Medikamente	33
Blick zu den Nachbarn: Französische Einschätzungen zu Arzneistoffen	34
Makrolide: neuropsychologische Effekte	35
Antipsychotika: Pneumonie bei über 65-Jährigen	36
Thromboserisiko bei Flugreisen	36
Mit Schlafmitteln und Angstlösern steigt die Mortalität	37
Bundesrichter: Teilnahme an Anwendungsbeobachtungen kann strafbar sein	37
Rezept des Monats: Schmerzmittel aus der Gießkanne	38
Ein Info-Blatt, das Ihnen die Arbeit erleichtert	38

Inhalts-
verzeichnis

Anmerkung: In dieser Ausgabe finden Sie ausnahmsweise keine Leitlinie. Dies bleibt allerdings die Ausnahme: Im nächsten Heft setzen wir die Leitlinien-Reihe fort.

Impressum

Verlag: XtraDoc Verlag Dr. med. Bernhard Wiedemann, Winzerstraße 9, 65207 Wiesbaden (www.xtradoc.de)

Herausgeber: Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Georg-Voigt-Straße 15, 60325 Frankfurt (www.kvhessen.de)

Redaktionsstab: Dr. med. Joachim Fessler (verantw.),

Dr. med. Christian Albrecht, Dr. med. Klaus Ehrenthal, Dr. med. Margareta Frank-Doss, Dr. med. Jan Geldmacher, Dr. med. Harald Herholz, Klaus Hollmann, Dr. med. Günter Hopf, Dr. med. Wolfgang LangHeinrich, Dr. med. Alexander Liesenfeld, Karl Matthias Roth, Dr. med. Michael Viapiano, Cornelia Kur, Dr. med. Jutta Witzke-Gross

Fax Redaktion: 069 / 79502 501

Wissenschaftlicher Beirat: Prof. Dr. med. Ferdinand Gerlach, Institut für Allgemeinmedizin der Universität Frankfurt;
Prof. Dr. med. Sebastian Harder, Institut für klinische Pharmakologie der Universität Frankfurt

Die von Mitgliedern der Redaktion oder des Beirats gekennzeichneten Berichte und Kommentare sind redaktionseigene Beiträge; darin zum Ausdruck gebrachte Meinungen entsprechen der Auffassung des Herausgebers. Mit anderen als redaktionseigenen Signa oder mit Verfasseramen gekennzeichnete Beiträge geben die Auffassung der Verfasser wieder und decken sich nicht zwangsläufig mit der Auffassung des Herausgebers. Sie dienen der umfassenden Meinungsbildung.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Veröffentlichung berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- oder Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Wie alle anderen Wissenschaften sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere, was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in dieser Broschüre eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autor und Herausgeber große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung der Broschüre entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Herausgeber jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Idiopathische Wadenkrämpfe, ein lästiges Problem

Dr. med. Klaus Ehrenthal

Der Hausarzt wird nicht gerade selten von Patienten mit Wadenkrämpfen aufgesucht, die stets als quälend, wenn auch nicht als bedrohlich geschildert werden. Was tun?

Es zeigt sich, dass es mitunter nicht einfach ist, diese Symptome zu bekämpfen. Deshalb soll hier dazu Stellung genommen werden.

Ursachen: Meist findet man keine direkten Ursachen. Prädestinierend für nächtliche Wadenkrämpfe sind Elektrolytstörungen (zum Beispiel durch Diuretika verursacht), gestörte venöse und arterielle Durchblutung, periphere Neuropathie, Schwangerschaft mit oder ohne venöse Stauungen sowie manche Medikamente [1]. Wichtig ist es, andere Krankheitsbilder auszuschließen und ggf. zu behandeln und den Patienten von der Harmlosigkeit solcher nächtlichen Beinkrämpfe zu überzeugen.

Differentialdiagnose: Idiopathische Beinkrämpfe sollten unterschieden werden [1] von

- **Restless leg Syndrom** (nicht stillbares Bedürfnis, die Beine zu bewegen mit Parästhesien und Dysästhesien, meist in Ruhe und nachts),
- **Periodischen Beinbewegungen im Schlaf** („periodic limb movement disorder in sleep“: wiederholte periodische stereotype Bein- oder Zehenbewegungen im Schlaf für einige Sekunden bis Minuten mit Schlaflosigkeit und Tagesmüdigkeit),
- **Akathisie** (nicht unterdrückbarer Beinbewegungsdrang, meist im Sitzen oder Liegen als typische Neuroleptika-Nebenwirkung),
- **Arterielle Claudicatio** (Muskelschmerzen oder -schwäche, die meist beim Gehen zum Pausieren zwingen, bei schwerer Claudicatio auch in Ruhe, dann meist mit Hautveränderungen),
- **Neuropathien, Radiculopathien** (anhaltende Schmerzen, die kaum durch Bewegung oder den Schlaf-Wach-Rhythmus beeinflussbar sind).

Epidemiologie: Viele Erwachsene beklagen schmerzhaft nächtliche Wadenkrämpfe [2] mit zunehmender Häufigkeit im Alter [1,6]. Dabei betrifft es einerseits jüngere Patienten (Schwangere, Sportler), andererseits auch ältere Patienten, besonders unter Diuretikamedikation.

Pathophysiologie: Die Pathophysiologie der nächtlichen idiopathischen Beinkrämpfe ist weitgehend unbekannt [1]. Die in der westlichen Welt häufige Sitzstellung führt im Vergleich zur Hockstellung zu einer gestreckten Fußstellung, so dass die Wadenmuskulatur nur unzureichend gedehnt wird [4]. Von anderen Autoren wird eine erhöhte Reizbarkeit der terminalen motorischen Neuronen vermutet [5]. Schwangerschaft, Elektrolytstörungen, Diabetes, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Dialyse mit raschen Veränderungen von Elektrolytkonzentration und Blutvolumen, arterielle und venöse Zirkulationsstörungen und periphere Neuropathien können Krämpfe begünstigen. Dies gilt auch für Medikamentennebenwirkungen durch Diuretika, Nifedipin, Salbutamol, Terbutalin, ACE-Hemmer, Cisplatin, Steroiden, Statinen, Lithium und anderen.

Therapie

Nichtmedikamentös: Als wirksame nichtmedikamentöse Maßnahme beim Wadenkrampf ist die Dorsalbeugung des Fußes gegen Widerstand bekannt. Die Dehnung der verkrampften Wadenmuskulatur durchbricht den Spasmus [1, 2].

Durch **geeignete Schlafposition** sollten Spitzfußstellungen vermieden ►

Oft steckt eine
Arzneimittel-
Nebenwirkung
dahinter



werden, besonders bei älteren Rückenschläfern, deren Bettdecke den Fuß möglichst nicht in Spitzfußstellung bringen sollte.

Medikamentös: Als einzige Therapie galt seit den 1940er Jahren Chinin in verschiedenen Darreichungsformen. Von dieser Substanz sind zahlreiche teils schwere Nebenwirkungen bekannt: immunallergische Thrombozytenabfälle, allergische Reaktionen, hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Ohrgeräusche, Hörminderung, Sehstörungen, Vertigo, Herzrhythmusstörungen bis hin zu Torsade de pointes. Todesfällen wurden der FDA berichtet. Wegen dieser Nebenwirkungen bei geringer therapeutischer Breite und außerdem wegen diverser Interaktionen mit anderen Stoffen muss unbedingt von dieser obsoleten Therapie abgeraten werden [1,2]. Eine zusammenfassende Darstellung findet sich im arznei-telegramm vom 17.09.10 [7].

Andere Stoffe wie Sedativa, Benzodiazepine, Kalziumantagonisten, Verapamil, Antidepressiva, Orphenadrin, Naftidrofuryl, Carbamazepin, Antiparkinson-Mittel, Clonazepam, Clonidin, Baclofen, Opiate, Betablocker, Vitamin E, Vitamin-B-Supplement (Vit B1 100 mg + Vit B6 40 mg), Homöopatika usw. werden zwar seitens verschiedener Hersteller zur Bekämpfung nächtlicher Wadenkrämpfe angepriesen, haben aber keine durchgehend positive Evidenz gezeigt. Kontrollierte Studien existieren für Carbamazepin, Levodopa/Benserazid, Bromocriptin und Clonazepam. Alle Studien zeigten einen hohen Placeboeffekt, wodurch die Studienergebnisse wenig aussagekräftig sind [2].

Ein gewisser Effekt kann mitunter durch einen Therapieversuch mit Magnesium-Brausetabletten zu 300 mg vor dem Schlafengehen erzielt werden. Die Wirkung einer Magnesiumtherapie ist jedoch nicht evidenzbasiert – auch nicht beim chronischen tetanischen Syndrom [1,3].

Selbstverständlich sollten Elektrolytdefizite stets ausgeglichen werden, beispielsweise durch Gaben von Magnesium- oder Kalzium-Brausetabletten, entsprechende mineralstoffreiche Ernährung, z. B. auch durch Gaben von Fleischbouillon.

Bouillon, Elektrolyte und Spitzfußprophylaxe, aber keinesfalls Chinin!

- Wichtig ist es, bei Verdacht auf idiopathische nächtliche Beinkrämpfe einen gewissenhaften differenzialdiagnostischen Ausschluss verwandter Krankheitsbilder oder weiterer Krankheiten und ggf. deren Behandlung vorzunehmen, sowie das Vorliegen einer Schwangerschaft abzuklären [1].
- Wenn auch die Medikamentenanamnese keine Hinweise auf andere Ursachen [1] wie z. B. mögliche Elektrolytverschiebungen durch Diuretika ergeben hat, die ggf. mittels Mg- oder Ca-Brausetabletten (Achtung: keine Kassenleistung!) oder Bouillon zu beheben sind, sollte
- die Harmlosigkeit des Krankheitsbildes der Patientin oder dem Patienten bewusst gemacht werden [1].
- Andere Medikamente zur evidenzbasierten Therapie können nicht empfohlen werden, **insbesondere sollten kein Chinin oder etwa Benzodiazepine** ►

Vorsicht Sozialrecht!

Magnesium muss der Patient meist selbst bezahlen

Die Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen geben Verordnungseinschränkungen vor. So sind orale Magnesiumverbindungen nur bei angeborenen Magnesiumverlusterkrankungen zu Lasten der GKV verordnungsfähig. Magnesiumverbindungen in parenteraler Applikationsform sind nur zur Behandlung bei nachgewiesenem Magnesiummangel und zur Behandlung bei erhöhtem Eklampsierisiko zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig.

Die Verordnungseinschränkungen gelten ab dem vollendeten 12. Lebensjahr bzw. bei Behinderung ab dem vollendeten 18. Lebensjahr.

Die Erfahrung in der Praxis zeigt: Oft hilft schon eine Bouillon



**Bedeutung
für
unsere
Praxis**

[1,2] angewendet werden.

- Nichtmedikamentöse Maßnahmen mit passiven Dehnübungen der Wadenmuskulatur gegen Widerstand können den Wadenkrampf in der Regel durch Wadendehnung gut lösen [1,2]. Beispielsweise mittels flach auf dem Boden befindlichen Sohlen und dann Kniebeugung im Stehen.
- Beim Schlaf in Rückenlage ist (besonders bei Älteren) auf das Vermeiden von Spitzfußstellungen zu achten [1,2]. Dabei empfiehlt es sich, bei alten Patienten, die (z. B. im Pflegeheim) geschwächt auf dem Rücken liegen, mit einem sogenannten „Bett-Tunnel“, der als Bettdeckenstütze dient und mit einem Fußsohlen-Stützpolster eine stundenlange Spitzfußstellung zu vermeiden.

○ Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- 1 Charbonnier S, Garin N, Jung M. Behandlung von Patienten mit idiopathischen Beinkrämpfen. Curriculum Schweiz Med Forum 2010;10(18):329-324
- 2 Was tun bei nächtlichen Wadenkrämpfen? *arznei-telegramm* 1995;6:60
- 3 Was ist gesichert in der Therapie mit Magnesium (II) *Arznei-Telegramm* 1991;7:60-1
- 4 Sontag SJ, Wanner JN. The cause of leg cramps und knee pains: an hypothesis and affective treatment. *Med Hypotheses* 1988;25(1):35-41
- 5 Jansen PH, Joosten EM, Vingerhoets HM. Muscle cramp: main theories as to aetiology. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1990;239(5):337-42
- 6 Abdulla AJ, Jones PW, Pearce VR. Leg cramps in the elderly: Prevalence, drug und disease associations. *Int J Clin Pract* 1999;53:494-6
- 7 Lebensbedrohliche Schädwirkungen unter Chinin (Limptar N). *arznei-telegramm* (vom 17.09.10) 2010;41,9:99

Für Sie
gelesen

Schwindel im Alter

Dr. med. Klaus Ehrental

Eine im Mai/Juni 2010 in den *Annals of Family Medicine* erschienene niederländische Studie von Maarsingh et al. [1] untersuchte erstmals die Ursachen und Häufigkeiten von Schwindel bei älteren und hochbetagten hausärztlichen Patienten. Mit dem Alter steigt die Schwindelhäufigkeit stark an: von 30% bei über 65-Jährigen auf 50% bei über 85-Jährigen Patienten [2]. In der Vergangenheit waren fast nur Untersuchungen von Spezialisten und Klinikern zu Schwindelbeschwerden aller Altersstufen erschienen – das unausgesuchte hausärztliche Klientel wurde dabei eher vernachlässigt, obwohl die häufigsten Klagen über anhaltenden Schwindel in hausärztlichen Praxen zu hören sind. Es galt bisher allgemein, dass Schwindelbeschwerden vor allem vestibulär ausgelöst werden, wie das bei den meist jüngeren Patienten in Untersuchungen der Spezialisten deutlich wurde.

Die sorgfältigen Untersuchungen von Maarsingh et al. zeigten ein anderes Bild. Von Juni 2006 bis Januar 2008 wurden insgesamt 417 Patienten von 45 Hausärzten aus 24 niederländischen Hausarzt-Praxen im Alter zwischen 65 und 95 Jahren (im Mittel 79 Jahre), die über einen mindestens 2 Wochen anhaltenden Schwindel klagten, in die Studie aufgenommen, nachdem sie sehr gründlich untersucht und auf ihre aktuelle Pharmakotherapie hin befragt worden waren.

Die Patienten wurden zur Studienteilnahme eingeladen, wenn sie mindestens zwei Wochen lang über einfachen Schwindel, Drehschwindel, Verlust des Gleichgewichtsgefühls, Schwächegefühle, Wirrköpfigkeit, Instabilität, Unsicherheit, Falltendenz oder ein Gefühl des Schwarzwerdens vor Augen klagten. ►

Falls erforderlich, wurden die Befunde bei zusätzlichen Hausbesuchen ermittelt. Ausgeschlossen wurden Patienten, die weder holländisch noch englisch sprechen konnten, solche mit erheblichen kognitiven Defiziten, Rollstuhl-abhängige, erheblich Sehbehinderte und solche Schwerhörige, mit denen die verbale Verständigung nicht möglich war.

Es wurde eine **ausführliche soziale Befragung** durchgeführt, auch zu Rauch- und der Alkoholgewohnheiten sowie zur Medikamentenanamnese, besonders wurde nach solchen Medikamenten gefragt, die eine Sturzgefahr auslösen können. Die Patienten wurden auch nach standardisierten Verfahren auf das Vorhandensein psychischer Krankheiten und mittels standardisierter Schwindel-Test-Verfahren zur Klärung der Alltagsbeeinträchtigung („Dizziness Handicap Inventory“) untersucht.

Die **aufwendigen körperlichen Untersuchungen** bestanden nach einer Kontrolle von Puls, Blutdruck und Herzauskultation in einem Orthostasetest (RR und Puls nach fünf Minuten im Liegen, dann im Stehen nach 1, 2, 3, 4 und 5 Minuten). Je nach Indikation wurden weitere kardiovaskuläre Untersuchungen angestellt: ein EKG, wenn der Patient über präsynkopalen Schwindel (Schwäche, Wirrköpfigkeit oder Schwarzwerden vor den Augen) klagte, wenn Schwindel von Palpitationen begleitet wurde, wenn körperliche Bewegungen zu Klagen über Schwindel führten. Ein Langzeit-EKG wurde bei den ersten 60 Fällen durchgeführt, wenn das EKG nicht zu einer Klärung der Schwindelursache geführt hatte.

Die Untersuchung des Bewegungssystems (Knochen, Gelenke, Muskeln, Nerven) bestand in einer orthopädischen Funktionsabklärung, einem Tandem-Gang-Test, einem Timed-up-and-go-Test sowie einem neurologischen Test der Sehneneigenreflexe und einem Mono-Filament-Test nach Semmes-Weinstein, um eine periphere Neuropathie aufzudecken.

Das Vestibularsystem wurde durch eine Ohrenuntersuchung, Anwendung des „Dix-Hallpike“-Manövers und Audiometrie untersucht. Zusätzlich erfolgten angepasste Sehteste mit Landolt-Ringen. An Labortesten wurden Hämoglobin und der nicht nüchterne Glucosespiegel gemessen.

Um seltenere Schwindelursachen aufzudecken und einen Untersucher-Bias zu vermeiden, wurde ein Panel von Klinikern hinzugezogen, die ebenfalls alle Probanden überprüften.

Die Gesamtergebnisse (einschließlich der Anamnese und der körperlichen Befunde) jedes einzelnen Patienten wurden in standardisierter Form dokumentiert und unabhängig von drei Ärzten aus unterschiedlichen Disziplinen beurteilt: Ein Hausarzt, ein Geriater und ein Arzt der häuslichen Pflege („nursing home physician“, den es in dieser Form in Deutschland nicht gibt) klassifizierten jeden Patienten.

Typen und Ursachen des Schwindels

Die drei Reviewer klassifizierten die Ursache der Symptomatik jedes einzelnen Patienten, indem sie in folgenden neun Kategorien jeweils einen prozentualen Wert zwischen 0% und 100% vergaben:

- schädliche Medikamentenwirkung
- kardiovaskuläre sowie vor allem eine cerebrovaskuläre Erkrankung
- Erkrankung des Bewegungssystems („locomotor disease“)
- metabolische oder endokrine Ursachen
- neurologische Erkrankungen ohne cerebrovaskuläre Erkrankungen
- psychiatrische Krankheiten
- periphere vaskuläre Erkrankungen
- Sehschwäche
- andere Ursachen angenommen

Am häufigsten fanden sich kardiovaskuläre Hauptursachen für den Schwindel, nämlich bei 57% der Patienten. Nur 14% wiesen periphere vestibuläre und 10% psychiatrische Hauptursachen auf. ▶

Viele andere Studien zum Schwindel unterscheiden sich wesentlich von den Verhältnissen in der Praxis: Bei unseren Patienten dominieren die kardialen Ursachen.

Bei 2% wurde der Schwindel in erster Linie alleine durch Medikamente verursacht. Allerdings wurden bei der Mehrheit (62%) der Patienten zwei oder mehrere Schwindelursachen aufgedeckt, womit sich auch die anscheinend geringe Beteiligung der Medikamente relativiert: Sie waren insgesamt bei jedem vierten Patienten ursächlich zumindest mitbeteiligt. Das ist kein Wunder, denn 37% nahmen Medikamente mit erhöhter Sturzgefährdung ein! 33% der Probanden nahmen mehr als 5 Medikamente ein.

Die Erfahrung, dass sich nicht jeder Schwindel aufklären lässt, zeigte sich übrigens auch in dieser aufwändigen Untersuchung: Bei 8% der Patienten blieb die Ursache letztlich im Dunkeln.

Das Überraschende an der vorliegenden Studie von Maarsingh et al. ist unter anderem, dass bei etwa einem Viertel der Fälle der Schwindel auch Arzneimittelnebenwirkungen im Spiel waren.



Multimedikation
möglichst reduzieren

Bei Älteren ist meist das Herz schuld, oft sind Medikamente beteiligt

- Im Gegensatz zur bisherigen landläufigen Meinung ist im Alter Schwindel in erster Linie durch kardiovaskuläre Störungen verursacht.
- Schwindel als Folge von vestibulären Störungen ist eher eine Erkrankung jüngerer Patienten.
- In einem Viertel der Fälle war der Schwindel in der Studie mehr oder weniger stark durch unerwartete Arzneinebenwirkungen verursacht.
- Sturzgefährdende Medikamente wie Anticholinergika (Antihistaminika, Sedativa, Hypnotika, Analgetika, Antidepressiva, Neuroleptika) aber auch z. B. Digitalisglykoside und Diuretika müssen im Alter, wenn erforderlich, mit besonderer Vorsicht und Wirkungskontrolle angewendet werden.
- Also sollte im Alter die Zahl der Medikamente immer nach Möglichkeit reduziert werden, nicht nur wegen möglicher Kumulation (durch verminderte Nierenausscheidung wegen der Altersreduzierung der GFR), sondern auch wegen unvorhersehbarer Interaktionen.
- Exsikkose ist im Alter besonders kreislaufgefährdend.

○ Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- 1 Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG, van Weert HC, van der Windt DA, ter Riet G, van der Horst HE: Causes of Persistent Dizziness in Elderly Patients in Primary Care. Ann Fam Med 2010;8:196-205 doi:10.1370/afm.1116. www.AnnFamMed.org Vol 8, Nr.3 May/June2010-09-11
- 2 Jönsson R, Sixt E, Landahl S, Rosenhall U: Prevalence of dizziness and vertigo in an urban elderly population. J Vestib Res. 2004;14(1):47-52

HbA_{1c} – je niedriger, desto besser?

Teil 2: Die U-Kurve beim HbA_{1c} – was sie für die Praxis bedeutet

Dr. med. Uwe Popert, Dr. med. Günther Egidi

Kritische
Analyse

In KVH-Aktuell 3/2010 wurde nach der Betrachtung der aktuellen Evidenzlage zu blutzuckersenkenden Therapien folgendes Fazit gezogen:

- Bei Diabetes Typ 2 fehlt eine eindeutige Studienevidenz für eine HbA_{1c}-Senkung unter 7,0%.
- Metformin sollte bevorzugt verwendet werden.
- Eine Kombination aus mehreren Blutzucker-senkenden Substanzen sollte vermieden werden.

Dabei wurden die Ergebnisse aus aktuellen randomisierten kontrollierten Interventionsstudien zusammengetragen. In diesem Artikel soll gezeigt werden, bei welchen Patientengruppen eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes mit besonderer Vorsicht erfolgen sollte und welche pragmatische Systematik für die Therapie von Risikopatienten sich daraus ableiten lässt.

Makrovaskuläre Folgeerkrankungen:

Die Erhöhung des Risikos für Herzinfarkte und Schlaganfälle bei steigendem HbA_{1c}-Wert ist lange aus epidemiologischen Untersuchungen bekannt.

Bisher ging man davon aus, dass eine medikamentöse Blutzucker-Senkung eine entsprechende Verminderung des Risikos bewirken würde, dass also die Therapie selbst ohne nennenswertes Risiko sein würde.

Im Gegensatz zu belegten Effekten von Blutdrucksenkung und Statinen lagen bis vor kurzem nur wenige Endpunktstudien zur Senkung der Risiken durch Antidiabetika vor [1]. Dabei war der Nachweis einer Effektivität problematisch; zwei große Studien (UKPDS 33 [2], ProACTIVE [3]) hatten bei Beibehaltung der ursprünglich geplanten primären Endpunkte keine statistisch signifikanten Ergebnisse erbracht.

Eine große Metaanalyse von 13 Beobachtungsstudien (Selvin 2004 [4]) zeigte je Prozent Erhöhung des HbA_{1c} eine relative Risikosteigerung um 18% – allerdings wurde für das verwendete Rechenmodell von einem gradlinigen Kurvenverlauf ausgegangen. Einzelne Kohortenstudien gaben jedoch Hinweise auf ansteigende Risiken bei niedrigen HbA_{1c}-Werten (Selvin 2005 [5]).

Eine neuere epidemiologische Untersuchung (Selvin 2010 [6]) zeigte – nach Berücksichtigung anderer bekannter Risikofaktoren – oberhalb eines HbA_{1c} von 5,5% ein fast geradlinig steigendes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtsterblichkeit. Unterhalb davon stieg das Risiko allerdings ebenfalls als U-Kurve wieder an (siehe Abb. 1 und 2 auf der folgenden Seite).

Bei einem Großteil der Bevölkerung können also diese Risikoverläufe angenommen werden – was aber ist bei Hochrisikopatienten bzw. Multimorbiden?

Bei neueren Studien mit ehrgeizigeren Zielen zeigten sich – zumindest bei den untersuchten Hochrisiko-Patienten – unterhalb von durchschnittlichen HbA_{1c}-Werten von 7,0% keine Vorteile bezüglich Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Morbidität (UKPDS 33 [8], ADVANCE [9], VADT [10], ACCORD [11]).

Die einzige prospektive Interventionsstudie mit durchschnittlichen HbA_{1c}-Werten unterhalb von 6,5% (ACCORD) musste sogar wegen signifikanter Übersterblichkeit in der Interventionsgruppe vorzeitig abgebrochen werden (siehe Tabelle auf der folgenden Seite).

Mehrere aktuelle Metaanalysen (Ray [12], Turnbull [13], Mannucci [14], Kelly [15], ten Brinke [16], Marso [17]) fassten die vorhandenen Studien mit Mortalitäts-

Abbildung 1 (links): Erkrankungsrisiko für KHK je durchschnittlichem HbA_{1c}-Wert.

Abbildung 2 (rechts): Sterberisiko insgesamt je durchschnittlichem HbA_{1c}-Wert; durchgezogene Linien = Mittelwerte der Kalkulationsmodelle, schraffierte Bereiche = 5%-Konfidenzintervalle). Abbildungen aus Selvin 2010 [7].

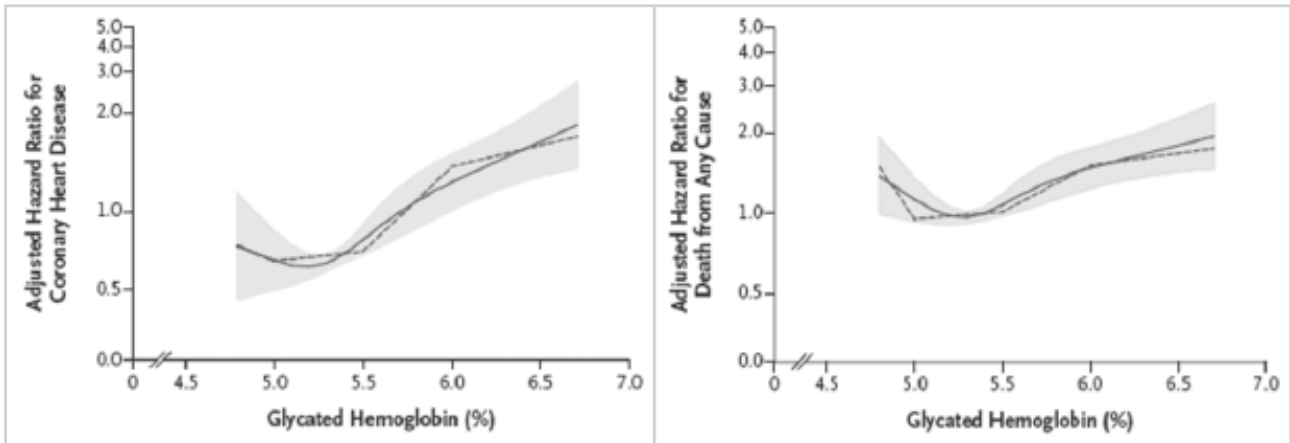


Tabelle: Diabetes Typ 2 – Interventionsstudien zur Mortalität und Morbidität (modifiziert nach Turnbull 2009).

Studie	End-HbA _{1c} Verum %	End-HbA _{1c} Kontrolle %	Gesamt- Mortalität	Kardio- vaskuläre Ereignisse	Mikrovaskuläre Ereignisse je nach Studien-Definition
UKPDS 34 Metformin	7,4	8,0	RR 0,64	RR 0,62	n.s. (RR 0,71)
UKPDS 34 Sulf. Harnst.	7,4	8,0	n.s. (RR 0,92)	n.s. (RR 0,85)	n.s. (RR 0,84)
UKPDS 33 Insulin / Sulf.H	7,0	7,9	n.s. (HR 0,96)	n.s. (HR 0,8)	Komb.-Endpunkt RR 0,75 (Photokoagulation)
VADT	6,9	8,4	n.s. (HR 1,07)	n.s. (HR 0,9)	? 9,1 vs. 13,8% Albuminurie
ADVANCE	6,5	7,3	n.s. (HR 0,93)	n.s. (HR 0,94)	Komb.-Endpunkt 9,4 vs. 10,9 % = HR 0,86 Nephropathie 4,1% vs. 5,2% = HR 0,79
ACCORD	6,4	7,5	HR 1,22	n.s. (HR 0,9)	Retinopathie 7,3 vs. 10,4% = OR 0,67

Legende: RR= Relatives Risiko; HR= Hazard Ratio; OR= Odds Ratio; n.s. = nicht signifikant

Endpunkten zusammen und errechneten für alle Studien insgesamt bei unveränderter Gesamtsterblichkeit eine nachweisbare, aber nur mäßige relative Senkung der Herzinfarkt-Häufigkeit um 9% bis 14%.

Allerdings ist umstritten, ob so unterschiedliche Patientengruppen und so unterschiedliche Therapieschemata überhaupt zusammengefasst werden können. (Richter [18]).

Erklärungsmodelle

Die methodisch beste gemeinsame Datenanalyse von UKPDS, ACCORD, ADVANCE und VADT zeigte in gemeinsamen post-hoc Subgruppen-Analysen ►

(Turnbull [13]) Hinweise für Vorteile der intensiveren Therapie bei:

- Männern (HR 0,9)
- HbA_{1c} 7,5 bis 8,5% (HR 0,84)
- Diabetesdauer > 5 Jahre (HR 0,84)
- Patienten ohne mikrovaskuläre Vorerkrankungen (HR 0,84)
- Patienten ohne makrovaskuläre Vorerkrankungen (HR 0,89)

Die VADT-Studie und eine andere Metaanalyse zeigten Hypoglykämien als Risiko für erhöhte Sterblichkeit (Mannucci [14]). Auch in der post-hoc-Subgruppenanalyse der ACCORD-Studie fand sich zwar ein solcher Zusammenhang, doch konnte dies nur einen kleinen Teil der Übersterblichkeit bei zu starker Blutzuckersenkung erklären (Bonds [21]).

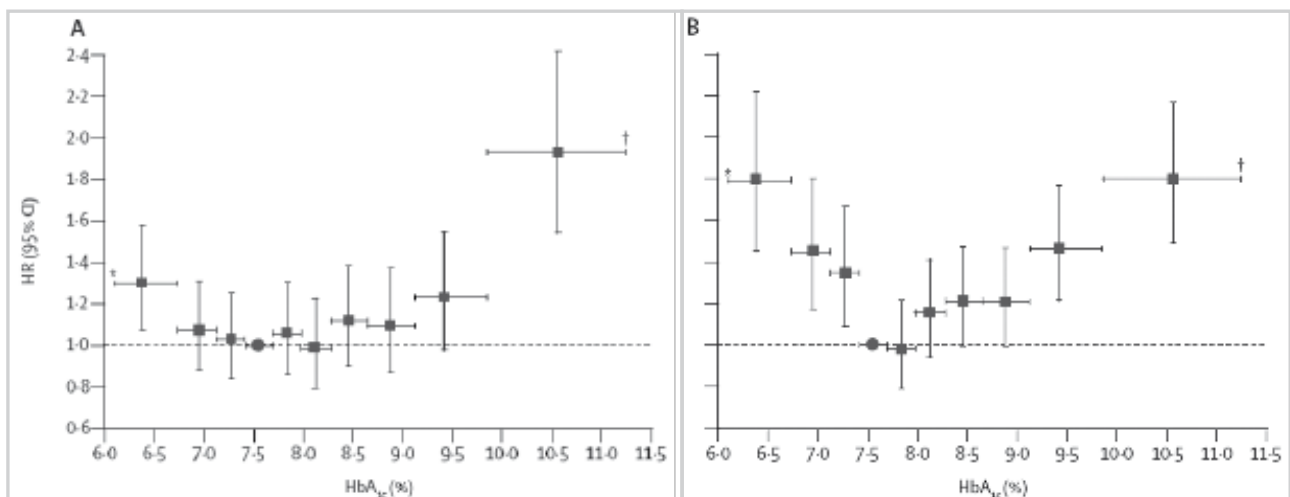
Die ACCORD-Autoren weisen deswegen auch auf die Möglichkeit einer Medikamenten-induzierten Erhöhung der Sterblichkeit hin. So konnte beispielsweise in der UKPDS 34 eine – bei gleicher HbA_{1c}-Senkung – deutlichere Mortalitätssenkung durch Metformin gegenüber Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen gezeigt werden [22, 23]. Diese Ergebnisse bestätigten sich in der UKPDS-follow-up-Studie [24] – zu diesem Zeitpunkt (also nach etwa zehn Jahren) scheiden Hypoglykämien als Ursache aus. Metformin scheint also mittel- und langfristig einen deutlich besseren Schutz als andere Medikamente vor mikro- und makrovaskulären Folgeschäden von Diabetes zu bieten.

Das deckt sich mit den Einschlusskriterien bzw. Ergebnissen einer großen retrospektiven Analyse aus englischen Allgemeinpraxen (Currie [25]). Diese untersuchte Routine-Daten aus britischen Praxis-EDVen zu fast 60.000 Diabetikern und lieferte darüber hinaus eine bildliche Darstellung des Risikoverlaufs von „komplizierten“ gegenüber „einfachen“ Diabetikern.


Untersucht wurde die Erhöhung der Gesamtsterblichkeit je HbA_{1c}-Wert bei Patienten, die von einer Metformin-Monotherapie entweder auf eine Kombitherapie (Abb. 3A) oder auf Insulin (Abb. 3B) umgestellt wurden. Der Bezugspunkt war der Bereich mit der niedrigsten Sterblichkeit – dieser lag in beiden Kohorten bei einem HbA_{1c} von 7,5%.

Die Kurvenverläufe sind eindrucksvoll, aber zunächst mit Vorsicht zu bewerten, weil sie nicht einer prospektiven randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) entstammen. Wie oben dargestellt, zeigen aber die Daten aus Interventionsstudien und deren Subgruppen-Analysen in die gleiche Richtung. Wegen der großen Zahl eingeschlossener Patienten und der Realitätsnähe der Daten kann man ►

Abbildung 3A und B: Hazard-Ratio für Gesamtsterblichkeit senkrecht / HbA_{1c} waagerecht; Kästchen = Mittelwerte; senkrechte Balken=95% Konfidenzintervalle; waagerechte Balken=gemeinsam ausgewertete Bereiche). Abbildungen aus Currie 2010 [26].



Auch beim HbA_{1c}
gibt es eine U-Kurve:
Im unteren Bereich
wird es wieder
schlechter



davon ausgehen, dass diese Studien den Risikoverlauf präziser abbilden als die derzeit vorhandenen Interventionsstudien (der Bereich von einem HbA_{1c}-Mittelwert von 7,5% entspricht am ehesten den UKPDS-Studien; allerdings erfassten diese Niedrigrisiko-Diabetiker und waren deswegen vermutlich eher „underpowered“. Die Hazard-Ratios für kardiovaskuläre Ereignisse liegen jedenfalls deutlich günstiger als bei den neueren Studien.)

Wenn man die Kurvenverläufe analysiert, stellt man fest:

- Die Kurven sind U-förmig wie bei der epidemiologischen Selvin-Studie (Abbildungen 1 und 2).
- In beiden Therapiegruppen zeigte sich der Risiko-Umkehrpunkt etwa bei HbA_{1c}=7,5%, also bei deutlich höheren HbA_{1c}-Werten als ohne Therapien.
- Im HbA_{1c}-Bereich zwischen 7,0% und 8,0% ist das Risiko nahezu gleich.
- Unterhalb von 7,0% und oberhalb von 8,0% steigt die Sterblichkeit deutlich an.
- Das HbA_{1c}-Risiko von 6,5% entspricht etwa dem zwischen 9,5% und 10%.

Pragmatisch kann man also für diese Risiko-Patientengruppen (insbesondere bei Insulingabe) den Bereich zwischen 7% und 8% als Zielvorgabe ansehen, wobei eine Senkung unter 7,5 % allerdings nur mehr Aufwand, aber keinen zusätzlichen makrovaskulären Schutzeffekt bringt (ein zusätzlicher mikrovaskulärer Schutzeffekt einer HbA_{1c}-Senkung bis 7,0% ist wahrscheinlich [27]; der einer weiteren Senkung unter 7,0% ist denkbar, aber eher marginal und nicht schlüssig bewiesen – die Vergleichsgruppen lagen mit den HbA_{1c}-Werten ja deutlich über 7,0%).

RCT zu mikrovaskulären Folgeerkrankungen

Mikrovaskuläre Endpunkte sind in einzelnen Studien sehr unterschiedlich definiert und deswegen schlecht vergleichbar bzw. metaanalytisch verwertbar. Zusätzlich scheinen die Ergebnisse inkonsistent zu sein.

Nephropathie:

In der ADVANCE-Studie zeigte sich bei Senkung der HbA_{1c}-Werte auf 6,5% gegenüber 7,3% eine etwa 20%ige Senkung der Nephropathie-Häufigkeit. Bei genauerem Hinsehen erweisen sich diese Ergebnisse aber eher als bescheiden: Die Häufigkeit einer neu aufgetretenen oder die Verschlechterung einer vorhandenen Nephropathie wurde von absolut 5,2% auf 4,1% gesenkt, das Neuauftreten einer Mikroalbuminurie von 25,7% auf 23,7% (Daten nur dichotom erfasst, d.h. „Mikroalbuminurie vorhanden“ versus „nicht vorhanden“, keine Differenzierung des Schweregrades). Weder Kreatinin-Verdopplung noch terminale Niereninsuffizienz wurden beeinflusst (schwere Hypoglykämien traten häufiger auf (2,7% gegenüber 1,5%)).

Bezüglich der VADT-Studie wurde in einer nachträglichen Korrektur eine signifikante Senkung von Mikro- und Makroalbuminurie (9,1% vs. 13,8%) berichtet. (Moritz 2009 [28])

In der ACCORD-Studie wurden die definierten mikrovaskulären Endpunkte nicht signifikant verändert (nur tendenziell zeigten sich in der ACCORD-Studie eine Verzögerung von Mikro- und Makroalbuminurie sowie eine Verzögerung von Verlust des Achillessehnenreflexes und der Sensibilität).

Retinopathie:

In der ACCORD-Eye-Studie [29], aber nicht in VADT oder ADVANCE gab es auch Hinweise auf eine Senkung des Risikos von diabetischer Retinopathie (7,3% vs. 10,4%) bei Senkung des HbA_{1c} unter 7,0% (aber die Studienautoren merkten selbst an, dass mikrovaskuläre Vorteile nicht zu Lasten einer erhöhten Sterblichkeit gehen dürfen).

Geltungsbereiche der Studienaussagen:

Für welche Gruppen von Diabetikern gilt die Empfehlung, einen HbA_{1c}-Bereich ►

zwischen 7% und 8% anzustreben?

Einschlusskriterien der relevanten Studien sind:

UKPDS 33: frisch diagnostizierte 25-65 Jahre alte Diabetiker Typ 2 ohne KHK oder schwere Erkrankungen

UKPDS 34: wie UKPDS 33, aber mit Übergewicht

ACCORD: Typ-2-Diabetes + $HbA_{1c} > 7,5\%$ + Alter 40-79J + erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (makrovaskuläre Erkrankung oder Linksherzhypertrophie oder Albuminurie oder >2 weitere Risikofaktoren)

ADVANCE: Typ-2-Diabetes + Alter >55J. + makrovaskuläre bzw. mikrovaskuläre Erkrankung oder mindestens ein zusätzlicher Risikofaktor

VADT: Typ-2-Diabetes + $HbA_{1c} > 7,5\%$ trotz Therapie

Currie-A: Typ-2-Diabetes + „notwendiger“ Start einer oralen Kombinationstherapie

Currie-B: Typ-2-Diabetes + „notwendiger“ Start einer Insulinbehandlung

Welche Empfehlungen für einfache Diabetiker Typ 2?

Für frisch diagnostizierte Diabetiker Typ 2, für solche ohne Antidiabetika-Medikation bzw. mit ausschließlicher Einnahme von Metformin gibt es derzeit keine aussagekräftigen Untersuchungen zu einer HbA_{1c} -Senkung unter 7,0%.

Es liegt aber nahe, zu vermuten, dass Allgemeinmaßnahmen (Ernährung, Bewegung, Nikotinstopp) und ggf. eine zusätzliche Metformin-Monotherapie weniger oder keine erhöhte Sterblichkeit bewirken.



Welche Empfehlungen für komplizierte Diabetiker Typ 2?

Für die Praxis lässt sich das – unter Berücksichtigung individueller Rahmenbedingungen und unter Nutzen/Risiko-Erwägungen – so darstellen (siehe auch Grafikschemata unten auf der Seite):

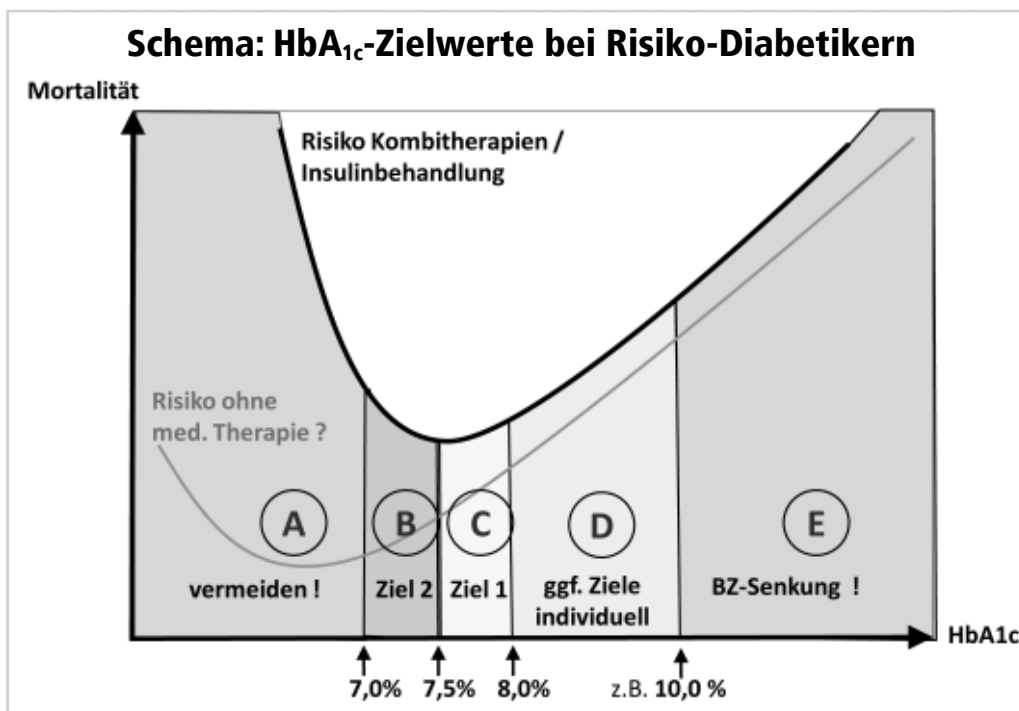
Zone A (z.B. $HbA_{1c} < 7,0\%$) wegen erhöhter Mortalität unbedingt vermeiden.

Zone B (z.B. $HbA_{1c} 7,0 - 7,5\%$) Zielbereich zur möglicherweise besseren Senkung von Augen-/Nierenerkrankungen.

Zone C (z.B. $HbA_{1c} 7,5 - 8,0\%$) Zielbereich zur effektiven Senkung der Mortalität.

Zone D (z.B. $HbA_{1c} 8,0 - 10\%$) ggf. individuelle Ziele in Absprache mit Patienten.

Zone E (z.B. $HbA_{1c} > 10\%$) in der Regel ist eine sofortige Intervention sinnvoll. ▶



Praxis-Tipp**Was tun, wenn der Wert schon niedrig ist?**

Man darf zwar keinesfalls mit Gewalt niedrige HbA_{1c}-Werten anstreben, aber wenn ein Diabetiker gut und problemlos auf einen niedrigen Wert eingestellt ist, muss er natürlich nicht nach oben gedrückt werden.

So wird das HbA_{1c}-Ziel an den individuellen Fall angepasst

- Für **Diabetiker Typ 2** mit bestehenden Folgeerkrankungen, mehreren Risikofaktoren und/oder mehr als einer Metformin-Monotherapie gilt in der Regel ein evidenzbasierter HbA_{1c}-Zielkorridor von 7,5% bis 8,0% (ggf. 7,0% bis 7,5% bei prioritärer mikrovaskulärer Prävention).
- Bei ausschließlichen Allgemein-Maßnahmen bzw. einer Metformin-Monotherapie können auch niedrigere Zielwerte (HbA_{1c} <7%) anvisiert werden.
- Beispielsweise bei Multimorbiden mit verminderter Lebenserwartung können auch individuelle HbA_{1c}-Ziele zwischen 8 bis 10% vereinbart werden.

○ Interessenkonflikte: keine

Literatur

- 1 Seufert J. Kardiovaskuläre Endpunktstudien in der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus. Dtsch Arztebl 2006; 103(14): A-934 / B-791 / C-765
- 2 James McCormack, Trisha Greenhalgh Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. BMJ 2000;320:1720–3
- 3 NN. PROACTIVE-STUDIE: KLINISCHER NUTZEN VON PIOGLITAZON (ACTOS) BELEGT? ...Verdacht auf Datenmanipulation. a-t 2005; 36: 95-6
- 4 Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2004 Sep 21;141(6):421-31.
- 5 Selvin E, Coresh J, Golden SH, et al.. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med. 2005 Sep 12;165(16):1910-6.
- 6 Selvin E, Steffes MW, Zhu H et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med. 2010 Mar 4;362(9):800-11.
- 8 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in: Lancet 1999 Aug 14;354(9178):602.
- 9 The ADVANCE Collaborative Group (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 358:2560–2572
- 10 Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 360:129–139
- 11 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group , Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545–2459
- 12 Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009; 373: 1765–72.
- 13 F. M. Turnbull , C. Abraira , R. J. Anderson et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia (2009) 52:2288–2298.
- 14 Mannucci E, Monami M, Lamanna C. et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009 Nov;19(9):604-12.
- 15 Tanika N. Kelly, PhD; Lydia A. Bazzano et al. Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes, Ann Intern Med. 2009;151:394-403.
- 16 ten Brinke R, Dekker N, de Groot M, Ikkersheim D. et al. Lowering HbA1c in type 2 diabetics results in reduced risk of coronary heart disease and all-cause mortality. Prim Care Diabetes. 2008 Feb;2(1):45-9.
- 17 Steven P. Marso, Kevin F. Kennedy, John A. House et al. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes and Vascular Disease Research 2010 7: 119
- 18 Richter B, Lerch C. Metabolische Kontrolle beim Typ 2 Diabetes mellitus –alles unter oder außer Kontrolle? Z Allg Med 2010; 86:14-18
- 21 Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ. 2010 Jan 8;340:b4909
- 22 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65. Erratum in: Lancet 1998 Nov 7;352(9139):1558.
- 23 McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. United Kingdom prospective diabetes study. BMJ. 2000 Jun 24;320(7251):1720-3
- 24 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577–1589
- 25 Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective

cohort study. Lancet. 2010 Feb 6;375(9713):481-9.

- 27 Irene M Stratton, Amanda I Adler, H Andrew W Neil et al. UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35):prospective observational study. BMJ 2000;321:405–12
- 28 Moritz T, Duckworth W, Abaira C. Veterans Affairs diabetes trial--corrections. N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):1024-5.
- 29 ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010 Jul 15;363(3):233-44.

Blutdruck – je niedriger, desto besser?

Auch beim Blutdruck gilt: Der niedrige Bereich hat seine Tücken

Kritische
Analyse

Dr. med. Uwe Popert, Dr. med. Joachim Fessler

In dem vorangegangenen Teil II der „Je niedriger, desto besser?“-Reihe wurde für das HbA_{1c} gezeigt, dass Morbidität und Mortalität nicht nur bei hohen, sondern auch bei niedrigen Werten wieder ansteigen. Dabei zeigte sich, dass sich die Risikokurven in epidemiologischen Studien deutlich von Therapiestudien unterschieden. Anders als bisher in Leitlinien empfohlen, waren insbesondere bei Problempatienten die optimalen HbA_{1c}-Werte in Studien höher als bei Patienten mit niedrigem Gesamtrisiko. In diesem Artikel soll gezeigt werden, dass es vergleichbare U-Kurven auch bei anderen physiologischen Risikofaktoren wie z.B. Blutdruck gibt.



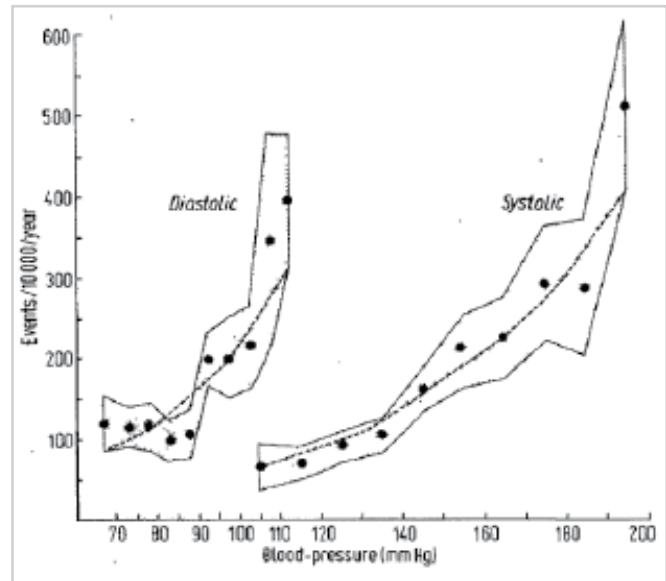
Foto: AOK Mediendienst

In den 50er Jahren zeigten Untersuchungen amerikanischer Lebensversicherungen einen direkt proportionalen Zusammenhang zwischen Blutdruck und Schlaganfallshäufigkeit, und man formulierte erstmals „the lower, the better“. Weitere Studiendaten bestätigten einen ähnlichen Zusammenhang dann auch für Herzinfarkthäufigkeit und Sterblichkeit.

Mit der verbesserten Datenbasis der Framingham-Daten konnte Anderson 1978 allerdings zumindest für den diastolischen Blutdruck einen erneuten Risikoanstieg für kardiovaskuläre Ereignisse bei Werten unterhalb von 80 mm Hg zeigen. Und er zeigte auch, dass der vermeintlich gerade Verlauf durch statistische Glättungsverfahren vorgetäuscht wurde (siehe **Abb. 1**).

Allerdings beeinflusste das den wissenschaftlichen Mainstream kaum; man schaute insbesondere auf gepoolte Daten aus 61 prospektiven Beobachtungsstudien von über einer Million Patienten ohne KHK. Diese zeigten in allen Altersgruppen gleichartige annähernd geradlinige Zusammenhänge. Als Faustformel fand man eine Verdoppelung der kardiovaskulären Sterblichkeit je 20 mm Hg Unterschied bis ►

Abbildung 1: Relation von Blutdruck und jährlicher Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse in Framingham während eines 18-jährigen Follow-up. Alle Altersgruppen, Mittelwert aus männlichen und weiblichen Teilnehmern. (Framingham 1978 – Originalabbildung der Mittelwerte = Punkte, der 95% Konfidenzintervalle = umrandete Zone und der „geglätteten Kurven“).



hinunter zu einem Druck von 115/75 mm Hg (Prospective Studies Collaboration 2002, siehe **Abb. 2**).

Den auch in diesen Darstellungen erkennbaren Abweichungen von der Durchschnittsgeraden bei diastolischen Werten zwischen 70 und 80 mm Hg maß man keine Bedeutung bei – es gab nur wenige (und deswegen wohl auch nicht signifikante) Studiendaten aus diesem Bereich.

Da für eine Intervention – wie z.B. eine medikamentöse Blutdrucksenkung – epidemiologische Daten eine unsichere Basis sind, wurde von Vertretern der evidenzbasierten Medizin immer wieder auf die mangelnden Daten von Interventionsstudien für den Blutdruckbereich zwischen 120-140 / 70-90 mm Hg hingewiesen. Entsprechend wurden im DMP Diabetes bzw. DMP KHK einheitliche Ziel-Blutdruckwerte von <140/90 gefordert. Eine Cochrane-Analyse von 2009 bestätigte diese Linie nach Auswertung der vorhandenen Interventionsstudien und zog das Resümee: „Treating patients to lower than standard BP targets, 140-160 / 90-100 mm Hg, does not reduce mortality or morbidity.“

In einer nachträglichen Analyse einer Interventionsstudie (INVEST) an über 22.000 Patienten mit KHK und Hypertonus zeigte Messerli dann 2006 einen U-förmigen Kurvenverlauf für Herzinfarkt-Häufigkeit sowohl bei den diastolischen und etwas weniger ausgeprägt auch bei den systolischen Werten (siehe **Abb. 3**). Die ►

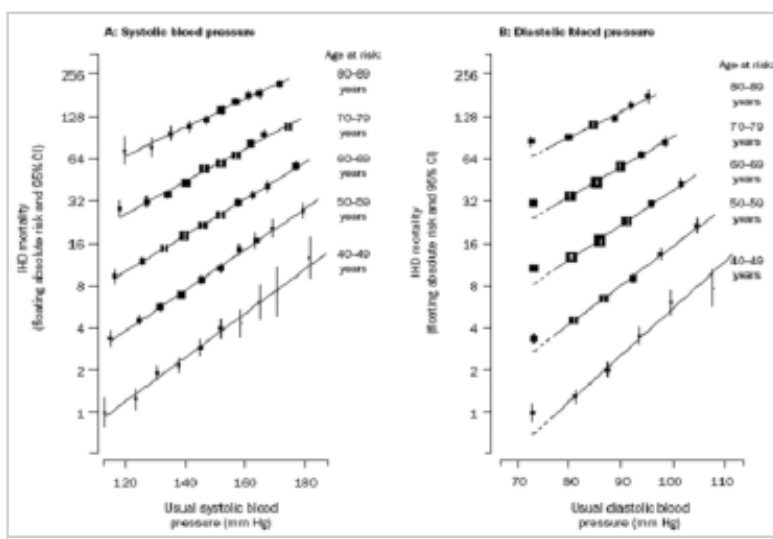


Abbildung 2 stammt aus der Metaanalyse „Prospective Studies Collaboration“ 2002. Durch die Daten wurden Geraden gelegt, den Abweichungen bei niedrigen diastolischen Werten maß man damals keine Bedeutung zu. Mittelwerte = Kästchen, 95% Konfidenzintervalle = senkrechte Striche; Linien= „geglättete Kurven“.

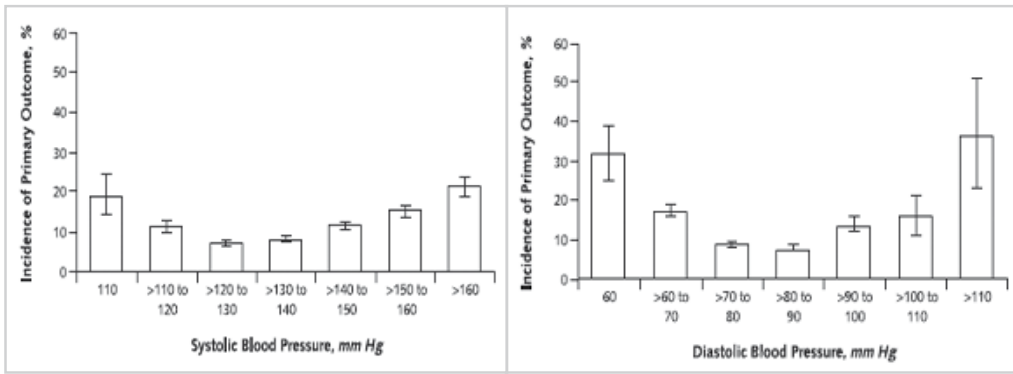


Abbildung 3 aus INVEST 2006: Herzinfarkt-Häufigkeit und Blutdruck bilden eine U-Kurve. Mittelwerte = Kästchen, 95% Konfidenzintervalle = senkrechte Striche.

Umkehrpunkte der Kurven lagen bei 119 bzw. 84 mm Hg im gleichen Bereich wie bei den Framingham-Daten einige Jahrzehnte früher.

Aus den INVEST-Daten ergab sich auch, dass das erhöhte Risiko bei weiterer Blutdrucksenkung nur für Herzinfarkte, nicht aber für Schlaganfälle gilt. Und es zeigte sich auch, dass KHK-Patienten mit Revaskularisierung nur ein halb so hohes Infarkt-Risiko bei niedrigen Blutdruckwerten hatten wie die ohne Eingriff (siehe **Abb. 4**). Offensichtlich lag die erhöhte Herzinfarkttrate im Wesentlichen an der kritischen diastolischen Koronardurchblutung – so wie dies schon seit Jahrzehnten postuliert worden war.

Aber auch diese Analyse beeinflusste die meisten Leitlinien-Empfehlungen nicht. Im Gegenteil, man forderte in diesem Zeitraum für Risikopatienten (wie z.B. bei Diabetes oder KHK) sogar besonders niedrige Zielwerte. So empfahlen ESC 2007 und deutsche Hochdruck-Liga 2008 die Einleitung von antihypertensiver Medikation schon bei hoch normalem Blutdruck, das heißt systolischen Blutdruckwerten von 130-139 mm Hg, oder diastolischen Werten von 85-89 mm Hg.

Die Wende kam erst mit der Publikation der ACCORD-BP im März 2010. Eine Senkung des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks auf 119 mm Hg (Kontrollgruppe 133 mm Hg) führte zu einer leichten (allerdings nicht signifikanten) Erhöhung der Gesamtsterblichkeit und zu einer Verdopplung der Nebenwirkungsrate in der Interventionsgruppe von knapp 2.400 Diabetikern.

Daraufhin haben die European Society of Hypertension und einige deutsche Fachgesellschaften die Blutdruckziele kürzlich neu bewertet und die Empfehlung ausgesprochen, den Blutdruck bei zu behandelnden Hypertonikern generell auf Werte < 140/90 mm Hg zu senken. Für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko, und hierzu gehören auch Personen mit Diabetes mellitus, wurde die bisherige Empfehlung dahingehend geändert, dass jetzt ein Blutdruckbereich von 130-140/80-85 mm Hg empfohlen wird. ▶

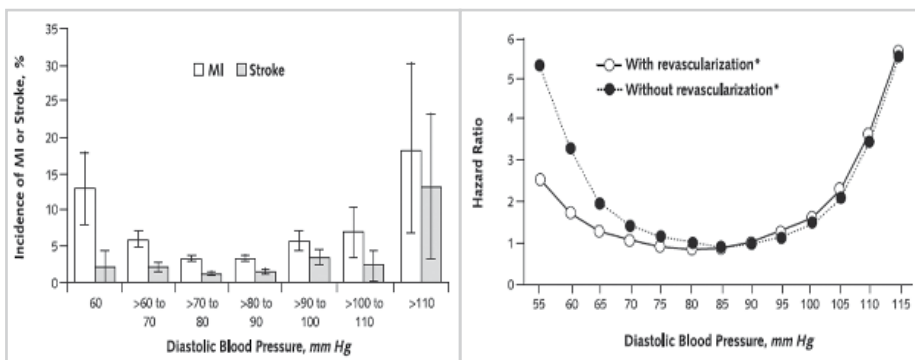


Abbildung 4 stammt aus INVEST 2006: Niedrige Blutdruckwerte wirken sich je nach Ereignis und Patientengruppe unterschiedlich aus (siehe Text). links: Mittelwerte = Kästchen, 95% Konfidenzintervalle = senkrechte Striche. rechts: Mittelwerte = Punkte).

Auch für nierenkranke Patienten sollen diese Werte gelten, denn in den meisten Fällen ist von einer gleichzeitig bestehenden Arteriosklerose und KHK auszugehen.

Die Nationalen Versorgungsleitlinien zu Diabetes und KHK werden derzeit entsprechend angepasst.



Praxisgerechte Zielvorgaben

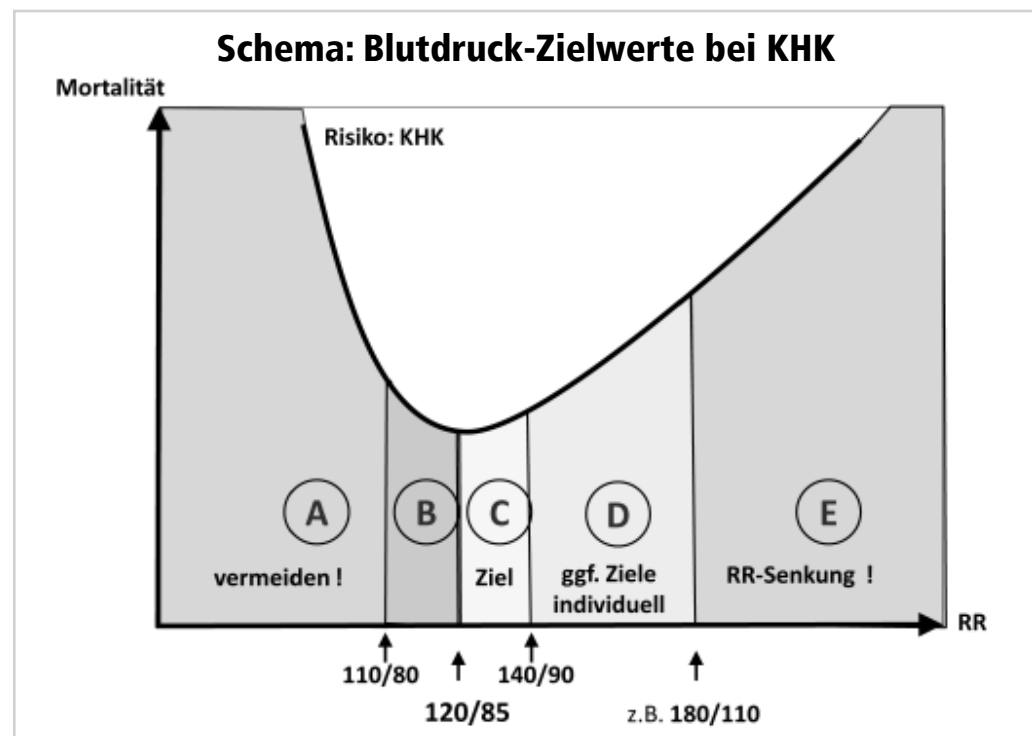
Auch hier lassen sich zumindest die Zielvorgaben für Patienten mit Hypertonus und KHK bzw. Diabetes entlang einer U-Kurve darstellen. Für die Hypertoniker ohne solche Begleiterkrankungen ist zwar eine geringere Gefährdung bei niedrigeren Blutdruckwerten anzunehmen, aber angesichts niedrigerem absolutem kardiovaskulärem Risiko ist auch bei ihnen eine medikamentöse Blutdrucksenkung unter 140/90 mm Hg nicht zweckmäßig – siehe Cochrane-Analyse. Für die praktische Entscheidung lassen sich fünf Bereiche definieren (siehe auch Grafikschemata unten auf der Seite):

Zone A	(z.B. RR <110/80)	wegen deutlich erhöhter Mortalität unbedingt vermeiden
Zone B	(z.B. RR 110-120/80-85)	gering erhöhte Mortalität
Zone C	(z.B. RR 120-140/ 85-90)	Zielbereich zur optimalen Senkung der Mortalität
Zone D	(z.B. RR 140-180/ 90-110)	ggf. tolerabel in Absprache mit Patienten z.B. in Phase der Lifestyle-Änderung
Zone E	(z.B. RR >180/110)	in der Regel ist eine sofortige Intervention sinnvoll

Praxis-Tipp

Vorsicht Sturzgefahr!

Bei geriatrischen Patienten sollte man beim Festlegen des Blutdruck-Zielwertes immer auch an die Sturzgefahr denken!



Zusammenfassung:

Für alle gilt: Blutdruck möglichst <140/90 mm Hg.

Bei KHK-Patienten mit Blutdruck-Werten <120/85mmHg wegen Herzinfarkt-Risiko Antihypertensiva reduzieren bzw. vermeiden.

○ Interessenkonflikte: keine

Literatur beim Verfasser

Protonenpumpen-Hemmer sind keine Zuckerpillen!

Beiträge
der
Redaktion

Auch wenn sie sicherlich viel Segen stiften, sollten PPI nicht kritiklos verordnet werden – denn sie haben auch Nebenwirkungen

Dr. med. Klaus Ehrental

Zweifellos ist die Blockade der Magensäure durch Protonenpumpeninhibitoren (PPI) in vielen Fällen eine segensreiche Angelegenheit – doch sollte man auf keinen Fall mögliche Nachteile durch eine nicht indizierte Therapie oder eine unüberlegte Übertherapie aus den Augen verlieren. Denn ohne Magensäure kann es beispielsweise zu Knochenfrakturen und Infektionen mit *Clostridium difficile* kommen.

Schon bei banalen Magenbeschwerden, Refluxbeschwerden nach Völlerei oder Speisunverträglichkeit und Fehlgebrauch von Nikotin, Alkohol, Kaffee, Süßigkeiten oder bei spontaner Einnahme von OTC-Analgetika (oftmals NSAR) ist der Schritt zu einer PPI-(Selbst)-Behandlung üblich geworden. Krankenhausentlassungsmedikationen enthalten in vielen Fällen immer dann, wenn die empfohlenen Medikationen etwas zahlreich sind oder wenn ein NSAR dabei ist, als „Magen-schutz“ einen PPI.

Ein Protonenpumpenhemmer löst aber weder das Problem einer Fehlernährung, noch das Problem einer medikamentösen Übertherapie. PPI, so segensreich sie beispielsweise in der Behandlung von gastrointestinalen Ulkuserkrankungen, bei hyperacider Gastritis und bei der nicht seltenen Refluxösophagitis u.a. auch sind, unterdrücken massiv die Magensäurebildung – und die ist andererseits aber auch für viele Stoffwechsel- und Resorptionsvorgänge in unserem Körper sinnvoll und notwendig.

In der US-amerikanischen Zeitschrift *Archives of Internal Medicine* (Ausgabe 170, 9) vom Mai 2010 erschienen jetzt schwerpunktmäßig eine Reihe von Arbeiten mit begründeter Kritik am übermäßigen und nicht indizierten PPI-Einsatz, der in den USA zu einem riesigen Kostenfaktor geworden ist.

Diese Zeitschrift führte mit dieser Nummer eine neue Rubrik ein, die überschrieben ist mit „Less is more“, wie Grady D und Redberg RF in einem Editorial schrieben [1]. Hier werden zahlreiche nicht evidenzbasierte Therapien genannt, die sogar eher schaden, obwohl sie in einer medikamentösen Überversorgung in den USA (wie auch bei uns) üblich geworden sind. Die Autoren benannten folgende Beispiele:

- die Behandlung asymptomatischer Frauen mit postmenopausaler Hormontherapie
- die arthroskopische Kniebehandlung zum Debridement bei Osteoarthritis
- die Behandlung mit Antidepressiva bei Patienten mit weniger schwerer Depression
- das radiologische Mamma-Screening auf Brustkrebs bei jüngeren Frauen
- die wiederholte radiologische Nachverfolgung zufällig entdeckter beschwerdefreier Nierensteine und schließlich im vorliegenden Heft
- die übermäßige PPI-Behandlung mit der Folge nachgewiesener schädlicher Arzneiwirkung

Knochenfrakturen bei Störung der Calciumresorption durch PPI

Unter den 161.806 Teilnehmerinnen der WHI-Studie (Women's Health Initiative Observational Study and Clinical Trials) von 50 bis 79 Jahren ohne frühere ►

Hüftfrakturen fanden Gray et al. in einer Nachbeobachtungszeit von 7,8 Jahren aus den Analysen der kompletten Unterlagen von 130.487 Teilnehmerinnen bei PPI-Einnehmerinnen eine deutliche Zunahme von Frakturen aller Art [2].

Die Daten zu den Medikationsangaben waren bei den persönlichen Interviews zum Start der Studie im dritten Jahr erhoben worden. Die Outcome-Daten wurden durch Selbstberichte zu erlittenen Frakturen erhoben: (bestätigte) Hüftgelenksfrakturen, klinisch bestätigte Wirbelkörperfrakturen, Unterarm- oder Handgelenksfrakturen und Gesamtzahl aller erlittenen Frakturen.

Es wurden zusätzlich drei Osteodensitometrien für die Veränderungen in einem insgesamt dreijährigen Zeitraum durchgeführt.

Dabei ergaben sich für umgerechnet insgesamt 1.005.126 Personen-Jahre der Nachuntersuchung 1.500 Hüftgelenksfrakturen, 4.881 Unterarm- oder Handgelenksfrakturen, 2.315 klinisch bestätigte Wirbelkörperfrakturen und insgesamt 21.247 Frakturen.

Die Hazard Ratios nach Multivarianzanalyse betragen für eine zusätzliche PPI-Einnahme

- für Hüftgelenksfrakturen 1,47,
- für klinisch bestätigte Wirbelkörperfrakturen 1,26,
- für Unterarm- oder Handgelenksfrakturen 1,25.

Die gemessenen Osteodensitometriewerte der PPI-Einnehmerinnen unterschieden sich nicht von denen der Probandinnen ohne PPI, nach drei Jahren ließ sich lediglich an der Hüfte eine geringe Unterschiedlichkeit feststellen ($p = 0,05$).

Die Autoren kamen zu dem Schluss, **dass die Einnahme von PPI mit einer mäßigen Frakturzunahme von klinisch bestätigten Wirbelkörperfrakturen, Unterarm- oder Handgelenksfrakturen** und weniger mit Hüftgelenksfrakturen assoziiert war. Das entsprach einer Risikoerhöhung von 25%, durch PPI-Einnahme insgesamt eine Fraktur zu erleiden, ohne dass eine Knochendichte-Verminderung beobachtet werden konnte.

Für Wirbelkörperfrakturen war das Risiko um 47% und für Unterarm- oder Handgelenksfrakturen um 25% erhöht. Für Hüftgelenksfrakturen fanden sie keine Risikoerhöhung durch PPI.

Clostridium-difficile-Infektion durch Magensäure-Suppression:

Howell et al. beschrieben die zunehmende Häufigkeit bei zunehmendem Schweregrad einer Erkrankung mit Clostridium difficile [3]. Sie untersuchten bei kontroverser Diskussionslage, ob eine säurereduzierende Therapie die Ursache sein könnte, indem sie eine pharmakoepidemiologische Kohortenstudie durchführten, bei der sie fünf Jahre lang prospektiv Daten von 101.796 Entlassungen aus Tertiär- (=Intensiv-) Behandlungen einer Zentralklinik sammelten. Ihr Hauptinteresse galt dabei der Art einer Magensäuresuppression:

- 1 keine Säuresuppression,
- 2 Behandlung mit Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten (H₂RA),
- 3 Behandlung mit täglich einmal Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) und
- 4 Behandlung mit mehr als einmal täglichen Gaben von PPI.

Als Ergebnis fanden die Autoren, dass mit der Zunahme der Säureblockade das Risiko einer Clostridium-difficile-Infektion anstieg:

ohne Säuresuppression	0,3 %
mit H ₂ RA-Therapie	0,6 %
bei 1 x täglicher PPI-Gabe	0,9 %
bei mehr als einmal täglicher PPI-Gaben	1,4 %

Nach Adjustierung auf komorbide Faktoren (Alter, Antibiotika-Behandlungen, Skore-basierter Notwendigkeit einer Säure-Suppression) blieben diese Verhältniszahlen bestehen, indem sie von einer Odds Ratio von ▶

- 1 ohne Säuresuppression (Referenzgröße) zu
- 1,53 bei H₂RA und weiter zu
- 1,74 bei täglich 1 x PPI-Gabe und weiter zu
- 2,36 bei mehrfach täglicher PPI-Gaben anstiegen.

Weitere statistische Berechnungen (Matched cohort analysis, nested case-control Techniken) lieferten analoge Ergebnisse. Auch in einer 2005 in JAMA publizierten Arbeit aus Großbritannien kamen Dial et al. zu ähnlichen Ergebnissen [4].

Die Autoren Howell et al. stellten fest:

- Mit der Zunahme der Säuresuppression steigt das Risiko einer Clostridium-difficile-Infektion.
- Dieser Dosis-Wirkungsbezug einer iatrogenen Säuresuppression kann zu einer nosokomialen Infektion mit Clostridium difficile führen.

Rezidivhäufigkeit von Clostridium-difficile Infektionen bei PPI

In einer weiteren Untersuchung kamen Linsky et al. [5] zu ähnlichen Aussagen. Hier ging es in erster Linie um die Rezidivhäufigkeit einer Clostridium-difficile-Infektion (CDI) bei gleichzeitiger PPI-Behandlung. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten aus dem New England Veterans Healthcare System von Anfang Oktober 2003 bis Ende September 2008 gesammelt mit insgesamt 1.166 Patienten, die mit Metronidazol oder Vancomycin wegen CDI behandelt wurden, von denen

- 527 (45,2%) orale PPI während 14 Tagen erhielten und
- 639 (54,8%) ohne PPI behandelt wurden.

Es wurde die Hazard Ratio (HR) für CDI-Rezidive bestimmt, definiert durch den positiven Toxinnachweis innerhalb von 15 bis 90 Tagen nach Erstinfektion mit CDI.

CDI-Rezidive waren in der Gruppe der mit PPI behandelten Patienten häufiger (25,2% versus 18,5%). Bei der statistischen Analyse (Cox proportional survival method) wurden ebenfalls CDI-Rezidive bei PPI-exponierten Patienten häufiger gefunden (HR 1,42). Ältere Patienten (mehr als 80 Jahre alt) hatten das höchste Risiko: (HR 1,86), gefolgt von Patienten, die Antibiotika erhielten, die nicht gegen CDI wirksam waren (HR 1,71).

Die Autoren stellten fest, dass PPI-Gaben bei einer CDI-Behandlung mit einem 42%igen Rezidivrisiko einhergehen, weswegen sie die sorgfältige Beachtung einer PPI-Indikation bei der Behandlung einer CDI anmahnten.

Massive Fehlverordnungen von PPI

In einem weiteren Editorial schreibt dazu Katz [6]: In den USA führten mit 113,4 Millionen Verschreibungen für PPI zu Kosten von 13,9 Milliarden Dollar, wodurch die PPI zur drittteuersten Medikation in den USA wurden. In Deutschland sind auch 2009 die PPI-Verordnungen weiterhin (um 17%) angestiegen – also seit zehn Jahren um das Sechsfache! Sie liegen inzwischen nach dem neuesten Arzneiverordnungsreport 2010 [9] in der GKV bei 1.952.500 Verordnungen, die Kosten von fast einer Milliarde Euro verursachen.

Wenn auch PPI als effektiv bei der Behandlung von erosiver und ulzerierender Ösophagitis, Barrett-Ösophagus, Zollinger-Ellison-Syndrom, Ösophagus-Reflux-Krankheit, kurzdauernd bei Ulkuskrankheit und als Bestandteil einer Helicobakter-Eradikationstherapie sowie zur Ulkusprävention bei NSAR angesehen werden, so können diese Indikationen diese häufigen Verordnungen nicht erklären. Katz stellt fest, dass in den USA zwischen 53% und 69% der PPI-Verordnungen für ungeeignete Indikationen erfolgen.

Funktionelle
Beschwerden
brauchen
keine PPI!



PPI-Dosierung bei blutendem peptischen Ulkus

Zur Frage der PPI-Dosierung bei der Behandlung des blutenden peptischen Ulkus wurde von Wang et al. aus Taiwan eine Metaanalyse vorgelegt [7]. Zunächst ►

wurde bei dieser Indikation allgemein die Hochdosistherapie angewendet. Nach einem 80-mg-Bolus wurden 8 mg PPI pro Stunde für 72 Stunden kontinuierlich infundiert. Es fand sich aber in der Literatur keine Evidenz dafür, dass diese Hochdosistherapie einer Behandlung mit niedrigerer Dosis überlegen war.

Wang et al. untersuchten nach Recherche der Literatur [7] qualifizierte randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 1.157 Patienten mit blutendem peptischen Ulzera mit Hochdosis-PPI-Behandlung versus Niedrig-Dosis-PPI-Therapie. Es wurde die Wirkung auf Blutungsrezidive, notwendige chirurgische Interventionen und die Mortalität untersucht.

Als Ergebnis fand sich kein größerer Unterschied zwischen der Hochdosis- und der Niedrigdosistherapie mit PPI. Beim Blutungsrezidiv (sieben Studien mit 1.157 Patienten) lag die Odds Ratio (OR):

- nach chirurgischen Interventionen (sechs Studien mit 1.052 Patienten) bei 1,49,
- bei der Mortalität (sechs Studien mit 1052 Patienten) bei 0,89.

Post-hoc-Subgruppenanalysen offenbarten, dass die Summenergebnisse weder durch die Schwere der letzten Blutung bei der initialen Gastroskopie, der Art der PPI-Verabreichung noch der PPI-Dosis beeinflusst waren. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Hochdosis-PPI-Behandlung weder die Blutungsrezidive, noch die Rate der notwendigen chirurgischen Interventionen noch die Mortalität nach endoskopischer Behandlung besser reduziert als eine niedrige PPI-Dosierung bei Patienten mit blutendem peptischen Ulkus.

Leitlinien zur PPI-Anwendung reduzieren Fehlverordnungen

In einer weiteren Arbeit berichteten Yachimski et al. über die Reduktion von PPI-Behandlungen in einem Großkrankenhaus („tertiary center“) nach Implementierung von standardisierten Leitlinien zur PPI-Behandlung [8].

Um die bisher übliche unsystematische Verordnung von PPI zur Prophylaxe nosokomialer Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes zu regeln, wurde eine standardisierte Leitlinie hierzu eingeführt, da manche stationären Patienten keinerlei Blutungsrisiko aufwiesen. Außerdem sollte die Leitlinie verhindern, dass nach Entlassung PPI unnötig weiterverordnet wurde.

In der vorliegenden Arbeit verglichen die Autoren die PPI-Verordnungen während des Monats vor der Aufnahme mit dem Monat im Krankenhaus, nachdem die neue Leitlinie implementiert worden war.

Bei insgesamt 942 Patienten wurden während der Krankenhausliegezeit bei 48% PPI verordnet und 41% bei der Entlassung. Die PPI-Verordnungen waren begründet durch Alter, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, anamnestisch gastroösophageale Refluxkrankheit oder obere gastroenterale Blutung, ambulante PPI-Einnahme, ASS- oder Glukokortoidbehandlung.

Bei Patienten, die ambulant keine PPI bei der Aufnahme einnahmen, führte die Implementierung der Leitlinie zu einem geringeren PPI-Gebrauch während der stationären Behandlung (27% vor Implementierung versus 16% danach, $p=0,001$).

Außerdem waren die Entlassungsverordnungen von PPI bei diesen Patienten ebenfalls reduziert (16% vor Implementierung der Leitlinie versus 10% danach, $p=0,03$).

Die Autoren beschrieben die Implementierung einer Leitlinie zum Umgang mit PPI als hilfreich zur Senkung der Verwendung von PPI während der stationären Behandlung und auch nach der Entlassung.



Banale Magenbeschwerden sind kein Grund für PPI

- Die Therapie mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren sollte evidenzbasiert sein. Nutzen und mögliche Schädigung müssen vom Behandler abgewogen werden.
- **Indikationen für eine länger dauernde Behandlung** sind: eine erosive und ulzerierende Ösophagitis, Barrett-Ösophagitis, Zollinger-Ellison-Syndrom und gastro-ösophageale Refluxkrankheit.
- **Indikationen für eine Kurzzeit-Behandlung** mit PPI sind die Ulkus- ➤

krankheit, eine Zusatzbehandlung zur Eradikation von *Helicobacter pylori* und evtl. die Präventionsbehandlung bei NSAR-Behandlungen, ggf. auch bei länger dauernden Glukokortikoidbehandlungen.

- Abzulehnen sind (oftmals vom Patienten eingeforderte) Gaben von PPI zur Therapie von banalen Magenbeschwerden, vorübergehenden Refluxbeschwerden nach Völlerei oder bei Unverträglichkeit von Zigaretten, Alkohol, Kaffee, Süßigkeiten und als „Magenschutz“ bei Polypharmakotherapie – besonders bei hypoaziden älteren Patienten.
- Die häufigen nahrungsabhängigen leichten Refluxbeschwerden sollten mit Lebensstil-verändernden Maßnahmen wie Reduktion der abendlichen Nahrungsaufnahme, Vermeiden von üppigen Spätmahlzeiten, Vermeiden von unverträglichen Speisen und insbesondere von unzutraglichen Genussmitteln speziell vor dem Schlafengehen, sowie dem Anheben des Kopfendes des Bettes zur Nacht usw. angegangen und vom Patienten selbst erlernt werden.
- Gelegentlich helfen bei „Sodbrennen“ nach Fehlernährung auch sogenannte Schichtgitter-Antacida (z.B. Talcid®, Magaldrat®), die nur bei Bedarf eingenommen werden.
- Bei **leichtem ösophagealem Reflux**, der nicht selten vorkommt, **hilft auch bedarfsweise die Einnahme eines H₂-Rezeptorantagonisten vom Typ Ranitidin** (viele Generika, aber nicht Cimetidin wegen diverser Interaktionen im P-450-Isoenzym-System).
- Zulassung des Präparats und rezeptfreie Alternativen zur Selbstmedikation beachten!

○ Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- 1 Grady D, Redberg RF: Less is more. Arch Intern Med. 2010;170(9):749-750
- 2 Gray SL, LaCox AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JA, Chen Z: Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women. Arch Intern Med. 2010;170(9):765-771
- 3 Howell MD, Novack L, Pencina M, Talmor D: Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. Arch Intern Med 2010;170(9):784-790
- 4 Dial S, Delaney JAC, Barkum AN, Suissa S: Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *clostridium difficile*-associated disease. JAMA. 2005;294:2989-2995
- 5 Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA: Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. Arch Intern Med. 2010;170(9):772-778
- 6 Katz MH: Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. Arch Intern Med. 2010;170(9):747-748
- 7 Wang ChH, Ma MHM, Chou HCh, Yen ZSh, Yang ChW, Fang ChCh, Chen ShCh: High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer. Arch Intern Med. 2010;170(9):751-759
- 8 Yachinski PS, Farrell EA, Hunt DP, Reid AE: Proton pump inhibitors for prophylaxis of nosocomial upper gastrointestinal tract bleeding. Arch Intern Med. 2010;170(9):779-783
- 9 Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungsreport 2010. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2010:681-691

**Der
Gastbeitrag**

Nachdruck aus a-t 2010; 41 (Nr. 7): 72-73 mit freundlicher Genehmigung der Redaktion und des Verlages des arznei-telegramm.

ACCORD-Studie**Ergebnisse zu mikrovaskulären Effekten publiziert**

Zwei Jahre nach dem vorzeitigen Stopp des Blutzuckerarms der ACCORD*-Studie bei Typ-2-Diabetes wegen erhöhter Sterblichkeit unter der normnahen Einstellung werden jetzt auch die Ergebnisse zu mikrovaskulären Effekten veröffentlicht. Die Patienten unter intensiver Blutzuckereinstellung wurden auf Standardtherapie umgestellt und weiter nachbeobachtet. Die im faktoriellen Design (a-t 2008; 39: 119) ebenfalls geprüften intensiven Strategien zur Blutdruck- und Lipidsenkung wurden fortgesetzt und wie geplant abgeschlossen (ACCORD-BP*- und ACCORD-Lipid-Studie). Keine der drei intensiven Strategien hat einen günstigen Einfluss auf den primären Endpunkt, der Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulär bedingten Tod umfasst (vgl. a-t 2008; 39: 18-9 und 73-6 sowie 2010; 41: 35-7). Effekte auf mikrovaskuläre Folgeschäden des Diabetes gehören zu den sekundären Endpunkten in ACCORD. Vorrangiger mikrovaskulärer Endpunkt ist dabei der in einer Subgruppe von Patienten geprüfte Einfluss der intensiven Strategien auf die Entwicklung oder Progression einer diabetischen Retinopathie, definiert als Fortschreiten um mindestens drei Stufen auf einer modifizierten ETDRS**-Skala oder Entwicklung einer proliferativen Retinopathie, die Laserkoagulation oder Glaskörperentfernung erfordert („ACCORD-Eye-Studie“). [2,3] Für die gesamte Studiengruppe ist in erster Linie ein Kombinationsendpunkt aus Nierenversagen, Laserkoagulation der Retina oder Glaskörperentfernung vorgesehen, der sich an einen der mikrovaskulären Endpunkte der UKPDS* anlehnt. [1,3]

Patienten, die wegen proliferativer Erkrankung bereits mit Laserkoagulation oder Vitrektomie vorbehandelt sind, sind von der **ACCORD-Eye-Studie** ausgeschlossen. Von den insgesamt 10.251 ACCORD-Patienten, die im Mittel 62 Jahre alt sind und deren Diabetes im Median seit zehn Jahren bekannt ist, nehmen 3.537 an der Substudie teil. Sie werden eingangs und nach vier Jahren eingehend ophthalmologisch untersucht, einschließlich bildlicher Darstellung des Augenhintergrunds (Fundusfotografie). Von 2.856 Patienten (81%) liegen auswertbare Befunde vor. Bei etwa der Hälfte besteht eine diabetische Retinopathie bereits zu Studienbeginn. Unter normnaher Blutzuckereinstellung wird nach vier Jahren bei 7,3% der Patienten Neuentwicklung oder Fortschreiten der Erkrankung diagnostiziert und damit signifikant seltener als unter Standardbehandlung (10,4%; Number needed to treat [NNT] = 32). Ähnliches gilt für die intensivierete Lipidtherapie: Unter Fenofibrat (LIPIDIL TER, Generika) plus Simvastatin (ZOCOR, Generika) wird der Retinopathieendpunkt mit 6,5% signifikant seltener erreicht als unter Simvastatin allein (10,2%; NNT = 27). Dagegen kommt unter intensivierter Blutdruckbehandlung eine (fortschreitende) Retinopathie numerisch häufiger vor als unter standardgemäßer Blutdruckbehandlung (10,4% vs. 8,8%). [2]

Für den harten mikrovaskulären Kombinationsendpunkt in der **Gesamtgruppe der ACCORD-Studie** zeigt sich unter normnaher Blutzuckereinstellung weder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Stopps (nach 3,7 Jahren; 8,7% vs. 8,7%) noch bei Studienende (nach 5 Jahren; 10,9% vs. 11,5%) ein Effekt. Auch Laserkoagulation ►

* **ACCORD** = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; **BP** = Blood Pressure; **UKPDS** = United Kingdom Prospective Diabetes Study

** **ETDRS** = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Die in ACCORD verwendete modifizierte Skala, mit der der Augenhintergrund beurteilt wird, hat 17 Stufen, von 1 „keine diabetische Retinopathie“ bis 17 „schwere proliferative diabetische Retinopathie an beiden Augen“.

oder Vitrektomie einerseits (9% vs. 9,2%)*^{***} und terminale Niereninsuffizienz andererseits (2,7% vs. 3,0%) bleiben unbeeinflusst, ebenso schwerer Visusverlust (Visus < 0,1; 8,1% vs. 8,1%). Nominell signifikante Effekte ergeben sich bei Studienende im Hinblick auf Mikro- (22,2% vs. 25,3%) und Makroalbuminurie (4,4% vs. 6,1%), Kataraktoperationen (14,2% vs. 15,7%), mäßige Visusverschlechterung (19,1% vs. 20,7%) und drei von vier durchgeführten Tests auf diabetische Neuropathie. [1] Die Ergebnisse der ACCORD-Eye-Studie, die im Einklang stehen mit denen der DCCT^{****} bei Typ-1-Diabetes [4] sowie der Kumamoto^{****}- und der UKPDS-Studie bei Typ-2-Diabetes, [5,6] sprechen dafür, dass die normnahe Blutzuckereinstellung auch bei fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes das Retinopathierisiko günstig beeinflussen kann. Ob dies längerfristig einen Schutz vor Erblindung bedeutet, ist offen. Schwerer Visusverlust, der im höheren Alter zunehmend auch durch nichtdiabetische Erkrankungen verursacht wird, wird in ACCORD nicht beeinflusst. Auch in den beiden anderen Studien zur intensiven Blutzuckereinstellung bei fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes (ADVANCE^{****}, VADT^{****}) ist kein Effekt auf harte klinische Endpunkte am Auge belegt (a-t 2008; 39: 73-6 und 2009; 40: 4, 13). [7,8]

Ähnlich ist es mit den renalen mikrovaskulären Endpunkten: Wie in ADVANCE und im Trend auch in VADT zeigt sich ein signifikanter Effekt der normnahen Blutzuckereinstellung auf die Albuminurie. Ein günstiger Einfluss auf die glomeruläre Filtrationsrate oder die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz bleibt dagegen ähnlich wie in den beiden anderen Studien aus. [1,7,8] Die geringfügigen positiven Befunde in Neuropathietests in ACCORD decken sich dagegen nicht mit den Ergebnissen in ADVANCE, wo ein nicht näher beschriebener Endpunkt „neue oder verschlechterte Neuropathie“ unter der intensiven Therapie numerisch häufiger ist. [7]

Für die Blutdrucksenkung bei Typ-2-Diabetes ist ein günstiger Effekt auf das Retinopathierisiko nachgewiesen. [10] Valide Nutzenbelege für die Senkung innerhalb des normotensiven Bereichs fehlen jedoch (a-t 2010; 41: 35-7). Die negativen Ergebnisse der ACCORD-EYE-Studie zur intensiven Blutdrucksenkung bekräftigen Zweifel am Nutzen dieser Strategie.

Das positive Ergebnis der ACCORD-Eye-Studie zur Fenofibrat-Statins-Kombination ist insofern bemerkenswert, als es in dieselbe Richtung weist wie ein tertiärer Befund aus der FIELD-Studie, wonach Fenofibrat bei Typ-2-Diabetes die Häufigkeit von Laserkoagulationen wegen Retinopathie mindert. [9] Belastbare Nutzenbelege lassen sich aus diesen Ergebnissen jedoch nicht ableiten, da sie beide aus sekundären bzw. tertiären Zielkriterien in primär negativ verlaufenden Studien stammen. Daten zu harten mikrovaskulären Endpunkten am Auge liegen aus der ACCORD-Lipid-Studie zudem nicht vor.

- **Nach den Ergebnissen der ACCORD-Eye-Studie mindert die normnahe Blutzuckereinstellung auch bei länger bestehendem Typ-2-Diabetes das Risiko der Entwicklung oder Progression einer diabetischen Retinopathie.**
- **Ähnlich wie in ADVANCE und im Trend auch in VADT, die ebenfalls bei fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes durchgeführt wurden, senkt die normnahe Einstellung auch in ACCORD die Rate der Albuminurie.**
- **Harte mikrovaskuläre Endpunkte am Auge oder an der Niere wie** ►

^{***} Hier und im restlichen Absatz beziehen sich die Angaben auf die Ergebnisse bei Studienende; zu den Ergebnissen beim Stopp der intensiven Blutzuckereinstellung besteht kein wesentlicher Unterschied.

^{****} **ADVANCE** = Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Modified Release Controlled Evaluation; **DCCT** = Diabetes Control and Complications Trial; Kumamoto: Die Studie wurde an der Universität von Kumamoto in Japan durchgeführt; **VADT** = Veterans Affairs Diabetes Trial

schwerer Visusverlust oder terminale Niereninsuffizienz bleiben in ACCORD unbeeinflusst. Entsprechende Nutzenbelege fehlen auch in ADVANCE oder VADT. Dies mag an zu kurzer Nachbeobachtungsdauer liegen, beschreibt aber den derzeitigen Kenntnisstand.

- **Da der Schaden einer intensiven Blutzuckertherapie mit Kombination mehrerer Antidiabetika bei älteren Patienten und solchen mit länger bestehendem Typ-2-Diabetes wegen Übersterblichkeit und erhöhtem Risiko schwerer Hypoglykämien überwiegt, bleibt die Nutzen-Schaden-Bilanz dieser Strategie in dieser Patientengruppe negativ.**

Literatur (R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse):

- R 1 ISMAIL-BEIGI, F. et al.: Lancet 2010; online publiziert am 29. Juni 2010
- R 2 The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group: N. Engl. J. Med. 2010; 363: 233-44
- 3 ACCORD Protocol, 5. Jan. 2009 www.accordtrial.org/web/public/documents/Protocol%20All%20Chapters.pdf?CFID=465864&CFTOKEN=77918022
- R 4 Diabetes Control and Complications Trial Research Group: N. Engl. J. Med. 1993; 329: 977-86
- R 5 OHKUBO, Y. et al.: Diabetes Res. Clin. Pract. 1995; 28: 103-17
- R 6 UK Prospective Diabetes Study Group: Lancet 1998; 352: 837-53
- R 7 The ADVANCE Collaborative Group: N. Engl. J. Med. 2008; 358: 2560-72
- R 8 DUCKWORTH, W. et al.: N. Engl. J. Med. 2009; 360: 129-39
- R 9 KEECH, A.C. et al.: Lancet 2007; 370: 1687-97
- R 10 UK Prospective Diabetes Study Group: BMJ 1998; 317: 703-13

(Weitere Informationen und die Möglichkeit des Abonnements unter www.arznei-telegramm.de)

Kurze Meldung

Werbung-exponierte Kollegen verordnen schlechter

Natürlich ist es das gute Recht eines jeden Wirtschaftsunternehmens, für seine Produkte zu werben. Auch der Pharmaindustrie kann niemand verbieten, in Deutschland dreistellige Millionensummen in die Werbung zu stecken. Allerdings weiß jeder Verbraucher auch, dass die schönen Werbesprüche oft übertreiben und immer schönerfärben. Kaum ein Produkt ist wirklich so gut, wie es die Werbung suggeriert. Trotzdem fallen wir immer wieder darauf herein – und da sind wir Ärzte keine Ausnahme, wie eine kürzlich in PLoS Medicine veröffentlichte Arbeit zeigt: Werbeexponierte Ärzte verordnen häufiger, schlechter und auch kostspieliger, resümmieren die Autoren.

Die Forscher haben keine eigenen Untersuchungen angestellt, sondern 58 bereits existierende Studien ausgewertet. Mit einer Ausnahme kamen alle Studien mit unterschiedlichen Methoden zu dem Ergebnis, dass die Qualität der Arzneiverordnung durch die Werbebotschaften eher verschlechtert wird. In 51 Studien ging mit der Exposition ein Anstieg in der Verschreibungshäufigkeit einher, der Besuch eines Pharmareferenten steigerte oft die Verordnungen.

Die Werbebotschaften erreichen uns auf den unterschiedlichsten Wegen. Dass die Botschaften des Pharmareferenten auf die Steigerung des Absatzes zielen, dürfte jedem von uns klar sein – trotzdem verfehlen sie offenbar nicht ihre Wirkung. Es gibt aber auch subtilere Methoden. Den meisten Praxen flattert eine Reihe unbestellter und völlig kostenloser medizinischer Zeitungen und Zeitschriften ins Haus. Die kostenlose Lieferung ist nur möglich, weil sich diese Blätter durch Anzeigen der Pharmaindustrie finanzieren. Insider wissen, wie dies läuft: Wenn ein Verlag eine Anzeige verkaufen will, dann muss er dem inserierenden Pharmaunternehmen entgegenkommen. Sprich: Ihm wohlwollende Berichterstattung über dessen Produkte bieten. Und offenbar durchschaut längst nicht jeder Kollege, was ihm da als scheinbar neutrale Information untergejubelt wird.

Quelle: PLoS Medicine (www.plosmedicine.org) 1 October 2010, Vol. 7, Issue 10, e1000352

Katarakt durch UV-B, Medikamente und andere Noxen

Für Sie
gelesen

Dr. med. Klaus Ehrenthal

Seit 1987 werden von der Arbeitsgruppe um Frau Barbara E Klein die verschiedenen Ursachen und Formen der Kataraktentstehung in einer großen und aufwändigen Studie („Beaver Dam Study“) untersucht [1].

Alle 5.924 Einwohner der US-amerikanischen Kleinstadt Beaver Dam, Wisconsin (im mittleren Westen der USA) zwischen 43 und 84 Jahren wurden zwischen September 1987 und Mai 1988 eingeladen, an einem gründlichen Untersuchungs- und Befragungsprogramm teilzunehmen, das dann mit 4.926 Personen startete. 99% von ihnen waren Weiße. 3.684 (81,1%) überlebende Teilnehmer nahmen an einer Nachuntersuchung nach fünf Jahren [2], und 2.764 (82,9 %) nach zehn Jahren [3] teil. 2.119 (85,4%) dieser nach fünf und zehn Jahren nachuntersuchten Gruppe von 2.480 Überlebenden wurden nach 15 Jahren erneut untersucht.

Die Untersuchungen mittels standardisierter Linsenfotografie wurden ergänzt durch ausführliche Befragungen zu den in den verschiedenen Sonnenlichtzonen verbrachten Lebensjahren und zu den eingenommenen Medikamenten. Hierzu gab es inzwischen zahlreiche ophthalmologische Veröffentlichungen.

Die Folgen von UV-B, Zigaretten, Diabetes, Hochdruck und Alkohol

Es wurde die besondere Bedeutung der **Lichtexposition** und damit der Belastung mit UV-B detailliert und aufwändig ermittelt. Sie führte vor allem zu einer kortikalen Katarakt, während **Zigarettenrauchen** eher zu einer Kernkatarakt führte. **Diabetes** führte zu einer kortikalen und posterioren subkapsulären Katarakt. **Hypertonie** (oder die Therapie mit **Thiazid-Diuretika**) führte zu einer posterioren subkapsulären Katarakt. Stärkerer **Alkoholgebrauch** (vier oder mehr Drinks täglich) führte zu allen drei Kataraktformen.

Welchen Anteil haben Medikamente?

Die jüngste Veröffentlichung vom Juni 2010 der Arbeitsgruppe um Klein, BE et al. [1] zur Beaver Dam Eye Study ging der Frage nach, ob sich Medikamenten-Effekte zur Kataraktentstehung nach 15 Jahren finden ließen. Dieses ist nicht nur für die Katarakt-Chirurgie, sondern auch von allgemeinmedizinischem Interesse.

Photosensible Effekte wurden in der Beaver Dam Study gesehen bei:

Hydrochlorothiazid	Furosemid	Glibenclamid
Amitriptylin	Paroxetin	Sertralin
Tetracycline	Sulfamethoxazol	Trimethoprim
Ciprofloxazin	Amiodaron	Naproxen

Weitere Medikamente, deren Photosensibilität bekannt ist [4]:

Methoxsalen	Johanniskrautöl	ACE-Hemmer
Phenothiazide	Dantrolen	Glucocortikoide
Doxycyclin	Sulfonamide	

Interpretation

Die Interpretation dieser Beobachtungen ist nicht einfach. Einerseits nahm der Medikamentengebrauch während der 15-jährigen Laufzeit der Studie zu. Viele ➤

Teilnehmer der Studie waren verstorben oder wurden wegen zwischenzeitlicher Kataraktoperationen inzwischen aus der Gesamtzahl herausgenommen. Ebenfalls mussten aus der Auswertung der Studie auch Personen herausgenommen werden, die zu alt geworden waren, die allerdings auch wegen Diabetes oder kardiovaskulären Erkrankungen vermehrt photosensibilisierende Medikationen benötigt hatten. Schließlich konnten die Daten von 2.998 Teilnehmern nach 15 Jahren ausgewertet werden.

Medikamente verschärfen den Schaden durch UV-B

Dabei zeigte sich klar, dass vermehrte Sonnenlicht- (UV-B-) Exposition öfter zu kortikalen Katarakten geführt hatte. Wenn diese stärker sonnenexponierten Menschen zusätzlich photosensibilisierende Medikamente eingenommen hatten, stieg die Katarakthäufigkeit zusätzlich weiter signifikant an ($p = 0,04$).

Weder Diabetes noch schwerer Alkoholgebrauch zeigten diese Unterschiede der Katarakthäufigkeit.

Die Autoren vermuten, nachdem sie insgesamt nur Daten von etwa der Hälfte der Teilnehmer der Gesamtstudie nach 15 Jahren gewinnen konnten, dass es vor allem die kortikale Katarakt bei stärker Sonnenlicht-exponierten Patienten ist, der durch lichtsensibilisierende Medikamente öfter auftreten kann. Dieses ist bei der Verordnung solcher Stoffe zu berücksichtigen.

Bedeutung



Praxis

Manchmal helfen Sonnenbrille und Hut

- So beeinträchtigend auch die Entwicklung einer Katarakt ist, so wird man doch die Anwendung wichtiger Medikamente – etwa blutdrucksenkende, antibiotische, antidepressive – Medikamente oftmals nicht einfach vermeiden können.
- Möglicherweise lässt sich aber bei stark UV-B- oder Sonnenlichtexponierten (z.B. Piloten, Seeleuten, Fischern, Landarbeitern, dem Schneelicht ausgesetzten Personen) die eine oder andere photosensibilisierende Dauermedikation umstellen. Hiermit sollen jedoch keine falschen therapeutischen Signale gesetzt werden. Die Notwendigkeit einer erforderlichen Therapie sollte unbenommen bleiben, da das Kataraktrisiko erst nach einer länger dauernden Exposition nachweisbar ist, die Gewichtung der Therapie sollte nach dem Krankheitsrisiko erfolgen.
- Es sollte aber darauf geachtet werden, dass bei einer photosensibilisierenden Dauermedikation die Sonnenlicht-Exposition durch Tragen von qualitativ hochwertigen, UV-B-Licht-wirksamen Sonnenbrillen, auch durch breite Hüte am Strand, bei Schnee, Vermeiden der Mittagssonne usw. möglichst reduziert wird.
- Sogenannte Bräunungsstudios oder kosmetische „Heim-Lichtduschen“ mittels UV-Licht-Bestrahlungen können bei der Einnahme der genannten Medikationen nicht empfohlen werden.
- Inzwischen ist allgemein bekannt, dass Haut und Linsen, die beide ektodermalen Ursprungs sind, gleich reagieren und so auch beispielsweise Hautmalignome durch UV-B-Strahlung gefördert werden.
- Dabei „merkt“ sich die Haut jede unnötige Bestrahlung von Kindesbeinen an.

○ Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- 1 Klein BE, Lee KE, Danforth LG, Schaich TM, Cruickshanks KJ, Klein R: Selected Sun-Sensitizing Medications and Incident Cataract. Arch Ophthalmol June 14, 2010;128(8): E1-E5
doi:10.1001/archophthalmol.2010.138 www.ArchOphthalmol.com Vol. 128 Nr. 8, June 14, 2010
- 2 Klein R, Klein BE, Lee KE: Changes in visual acuity in a population: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1996;103(8):1169-1178
- 3 Klein R, Klein BE, Lee KE, Cruickshanks KJ, Chapel RJ: Changes in visual acuity in a population over a 10-year period: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 2001;108(10):1757-1766
- 4 Mutschler E (Hrsg.), Geislinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting: Arzneimittelwirkungen, 2008, 9. Aufl, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Praxis-Tipp

Die richtige Sonnenbrille ist wichtig!

Falls Sie dem Patienten eine Sonnenbrille empfehlen, bitte immer auch darauf hinweisen: Nicht jede Sonnenbrille filtert wirklich UV heraus! Hier ist Vorsicht beim Kauf angebracht.

Absetzen von Medikamenten bei älteren Patienten – aber wie?

Dr. med. Jutta Witzke-Gross

Für Sie
gelesen

In dem Editorial von KVH aktuell 3/2010 warf Dr. Fessler unter anderem die Frage auf: „**Welche Therapien kann man wann absetzen, wie befristen und wann ist eine weitere Behandlung nutzlos? Ist es zwangsläufig so, dass ein Patient mit zunehmendem Alter immer mehr Medikamente braucht?**“ Diese Thematik wurde auch im KVH aktuell 2/2010 unter dem Titel: „So bekommen wir die Vielzahl der Medikamente in den Griff“ angesprochen. Jetzt erschien im Best Practice Journal ein Artikel mit ausführlichen praktischen Hilfestellungen zum Absetzen von Medikamenten bei älteren Menschen [1], der uns so wichtig erschien, dass wir ihn hier referieren, auch wenn es einige Überschneidungen zu dem bereits veröffentlichten Artikel gibt.

Als behandelnde Ärzte stehen wir alle vor denselben Problemen:

Einerseits möchten wir einen Patienten leitliniengerecht behandeln, was schon an sich das Einsetzen mehrerer Medikamentengruppen beinhaltet. Andererseits haben vor allem ältere Patienten meist mehr als eine zu behandelnde Grundkrankheit (z. Beispiel KHK, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Osteoporose), sie konsultieren Ärzte verschiedener Fachrichtungen (beispielsweise Hausarzt, Orthopäde und Urologe) und nehmen daher zwangsläufig mehr als ein Medikament ein. Dadurch ist mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen und Interaktionen zu rechnen. Außerdem sind mit zunehmendem Alter auch Änderungen der Pharmakokinetik wie Resorption, Verteilung und Elimination zu beachten. Die Autoren des Artikels bringen es mit dem folgenden Satz auf einen Punkt: **Absetzen von Medikamenten kann die beste klinische Entscheidung sein und in einem signifikanten klinischen Nutzen einschließlich einer Reduktion der Fallneigung resultieren.**

Wie aber soll man beim Absetzen eines Medikamentes vorgehen?

Hilfestellungen zur Entscheidungsfindung zum Absetzen eines Medikamentes

Wie auch schon zum Teil von Dr. Fessler in seinem Artikel aufgeführt, können hierzu verschiedene Überlegungen herangezogen werden:

- 1. symptomatische Behandlung oder Prognoseverbesserung:** Es ist zu unterscheiden, ob ein Medikament die tägliche Lebensqualität oder aber die Prognose verbessern soll. In die erste Kategorie gehören zum Beispiel Analgetika oder Antianginosa. Ein Absetzen könnte eine deutliche symptomatische Verschlechterung des Patienten bedingen. Es ist aber zu überprüfen, ob eventuell Medikamente in ihrer Dosierung nicht reduziert oder als Stand-by-Medikation (beispielsweise Protonenpumpenhemmer) eingesetzt werden können. Bei den Medikamenten, die den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen sollen wie Statine, ASS oder Bisphosphonate, sollen Nutzen und Risiko der Therapie für jeden einzelnen Patienten gegeneinander abgewogen werden. Dabei sind die Lebenserwartung des Patienten und die für einen Nutzen erforderliche Einnahmedauer des Medikamentes zu berücksichtigen.
- 2. Wünsche des Patienten:** diese sollten mit berücksichtigt werden.
- 3. Klinische Indikation:** Es empfiehlt sich zu überprüfen, ob immer noch eine gültige klinische Indikation und ein anhaltender klinischer Nutzen für jedes Medikament vorliegt. Hierbei hilft auch die Frage, welche Indikation ursprünglich zum Einsetzen des jeweiligen Medikamentes überhaupt vorgelegen hat. Ein Patient, der mittlerweile keine nichtsteroidalen Antirheumatika mehr einnimmt, braucht wahrscheinlich auch kein Magenschutzpräparat mehr. Nach erfolg-

Es kann keine einheitliche Patentlösung geben, bei jedem Patienten muss individuell entschieden werden.



ter Lifestyle-Änderung mit Gewichtsabnahme können eventuell Antihypertensiva reduziert oder abgesetzt werden und bei einem Patienten mit konsumierender Grunderkrankung ist der Nutzen einer Sekundärprävention mit Bisphosphonaten oder Statinen nicht mehr relevant.

4. **Einsetzbarkeit des Präparates bei älteren Patienten:** Die Autoren weisen darauf hin, dass zwei größere Studien gezeigt haben, dass 21% der bei älteren Menschen eingesetzten Medikamente für diese Patientenpopulation ungeeignet seien. Als Beispiele werden aufgeführt: Amitriptylin wegen seiner sedierenden und ausgeprägten anticholinergen Wirkung, Benzodiazepine wegen ihrer ausgeprägten Sedierung und Anstieg der Fallneigung.
5. **Anwendungsdauer:** Welche erwartete Anwendungsdauer lag zum Zeitpunkt des Beginnes der Therapie mit jedem einzelnen Medikament vor? Ist diese erwartete Therapiedauer erreicht? Beispiel: Das Einsetzen eines Drug-Eluting-Stents nach Koronardilatation erfordert eine duale Plättchenhemmung über ein Jahr. Gab es zwischenzeitlich keine koronaren Ereignisse bzw. Interventionen mehr, kann die duale Plättchenhemmung nach einem Jahr beendet und der Patient mit ASS weiter behandelt werden.
6. **Compliance:** Nimmt der Patient seine ihm verschriebene Medikation überhaupt ein? Wenn nicht, ist zu überprüfen, warum dies so ist und ob ihm dadurch ein relevanter Schaden entsteht. Ein Patient, der im ersten Jahr nach Implantation eines Drug-Eluting-Stents, keine duale Plättchenaggregation einnimmt, hat ein sehr hohes Risiko einer In-Stent-Stenose und benötigt daher diese Medikation auf jeden Fall. Ein Patient mit COPD, der kein Kortison-Spray einnimmt und dem es gut geht, kann dieses weiterhin weglassen.
7. **Verschreibungskaskade:** Stellt sich ein Patient mit neuen Symptomen vor, ist zu überprüfen, ob es sich dabei nicht um die Nebenwirkung einer bereits bestehenden Medikation handelt. Beispiel: Ein Patient unter Therapie mit Kalziumkanalblockern entwickelt Unterschenkelödeme. Handelt es sich bei den Ödemen um ein Symptom einer Herzinsuffizienz, einer Niereninsuffizienz oder einer venösen Insuffizienz oder liegt nur eine Nebenwirkung der bestehenden Therapie mit Kalziumantagonisten vor? In letzterem Fall empfiehlt sich das Umsetzen des Kalziumkanalblockers beispielsweise auf einen ACE-Hemmer und nicht die zusätzliche Gabe eines Diuretikums.

Nebenwirkungen
nicht gleich
behandeln, sondern
erst einmal fragen:
Kann ich ein anderes
Präparat ohne diese
Nebenwirkung
verwenden?



Hilfestellungen zur Beendigung der Einnahme bestimmter Arzneien

Hier ist die Anwendung einer vierschrittigen Vorgehensweise hilfreich:

1. Schritt: Notwendigkeit des Absetzens erkennen.

Stellt sich der Patient für ein Folge Rezept vor, sollte nachgefragt werden, ob irgendwelche neuen Symptome aufgetreten sind oder ob es irgendwelche Bedenken bezüglich des aktuellen Therapieplanes gibt. Haben sich die klinischen Bedingungen des Patienten oder seine Präferenzen geändert? Können mehrere Medikamente beendet werden, sollte bei der Entscheidung, mit welchem Medikament begonnen wird, beachtet werden, welches der Medikamente am ehesten Nebenwirkungen verursacht und welches ohne klare Indikation gegeben wurde.

2. Schritt: Immer nur jeweils ein Medikament absetzen oder die Dosis reduzieren.

Entwickelt der Patient darunter Beschwerden, kann deren Ursache leichter geklärt werden.

3. Schritt: Beachten, ob ein Medikament abrupt oder ausschleichend abgesetzt werden kann.

Um die Wahrscheinlichkeit von Rebound-Phänomenen zu reduzieren, empfiehlt es sich bei den meisten Medikamenten, sie schrittweise abzusetzen. Dabei ist die Tagesdosis erst einmal zu halbieren. Unter weiterer Dosisreduktion ist dann je nach Symptomen, Risikokonstellation oder Befinden des Patienten zu entscheiden, ob das entsprechende Medikament in nied- ➤

riger Dosis fortgeführt oder ganz abgesetzt werden kann. Treten intolerable Symptome auf, kann es notwendig sein, wieder die ursprünglich verschriebene Dosis des Medikamentes zu geben.

4. Schritt: Nutzen oder eventuell entstandenen Schaden nach Absetzen jedes einzelnen Medikamentes überprüfen.

Von Seiten der Autoren werden noch medikamentenspezifische Hilfestellungen zum Absetzen der jeweiligen Medikation gegeben, die im Folgenden kurz zusammengefasst werden sollen (eine ausführliche Darstellung findet sich in der entsprechenden Publikation [1]).

- **Absetzen von Antidepressiva:** SSRI sollten über mehrere Wochen bzw. Monate ausschleichend abgesetzt werden, wobei alle vier bis sechs Wochen die Dosis um 25% vermindert werden sollte. Dies gelte besonders für die Präparate mit kurzer Halbwertszeit. Bei trizyklischen Antidepressiva empfehle sich eine Dosisreduktion um 25% alle vier Wochen und auch MAO-Hemmer sollten langsam abgesetzt werden. Entzugssymptome seien um so wahrscheinlicher, je länger ein Antidepressivum eingenommen wurde und je kürzer seine Halbwertszeit ist. Zu den Entzugserscheinungen gehören Angstzustände, gastrointestinale Nebenwirkungen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Aggressivität, Myalgien und das Wiederauftreten einer Depression. Bei zu raschem Absetzen von trizyklischen Antidepressiva müsse zudem mit einem cholinergen Rebound, Parkinson-ähnlichem Symptomen und Gleichgewichtsstörungen gerechnet werden.
- **Absetzen von Benzodiazepinen:** Es wird eine Dosisreduktion um ein Achtel der Tagesdosis alle zwei Wochen empfohlen. Treten Entzugssymptome auf, sollte die zuletzt erreichte Dosis beibehalten werden, bis die Symptome sistieren und dann mit einer niedrigeren Rate weiter ausgeschlichen werden.
- **Absetzen von Antihypertensiva:** Bei Betablockern sei eine schrittweise Dosisreduktion notwendig, bei Calciumkanalblockern und ACE-Hemmern sollte sie in Betracht gezogen werden. Bei Thiazid-Diuretika kann eine Halbierung der Tabletten nicht praktikabel sein. Es wird daher empfohlen, das Medikament abzusetzen oder eine Medikamenteneinnahme ein über den anderen Tag und dann zweimal die Woche zu erwägen. Als möglich auftretende Entzugserscheinungen werden neben dem Wiederanstieg des Blutdruckes auch Beinödeme, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Tachykardien, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz oder einer Angina pectoris oder ein Herzinfarkt angegeben.
- **Warfarin:** Die optimale Dauer der Warfarin-Einnahme wird bestimmt von der Grunderkrankung, die zur Indikation der oralen Antikoagulation geführt hat. Einige Kliniker empfehlen ein ausschleichendes Absetzen von Warfarin über mehrere Wochen. Es sei aber auch möglich, die orale Antikoagulation abrupt zu beenden.
- **nichtsteroidale Antirheumatika:** nichtsteroidale Antirheumatika können abrupt beendet werden oder nach einer Halbierung der Tagesdosis für zwei bis vier Wochen. An eine Bedarfsmedikation sei zu denken. Nach Absetzen sei die Notwendigkeit der Einnahme von Magenschutzpräparaten zu überprüfen. Entwickelt der Patient allerdings deutliche Schmerzen, ist zu überprüfen, ob die nichtsteroidalen Antirheumatika nicht in niedrigerer Erhaltungsdosis als ursprünglich begonnen weitergegeben werden können.
- **Magensäurehemmer:** Um das Risiko eines Rebounds der Magensäuresekretion zu vermindern, wird empfohlen, die Präparate erst in der Dosis zu reduzieren und dann abzusetzen. Bei PPI empfiehlt sich eine alternative Einnahme ein über den anderen Tag, da die Kapseln nicht halbiert werden können oder das Umsetzen auf einen H₂-Blocker, der dann ausschleichend abgesetzt wird, wobei die Dosis für rund acht Wochen halbiert werden sollte. Bei Auftreten dyspeptischer Beschwerden wird die Gabe eines Antacidums empfohlen.
- **Bisphosphonate:** Es ist zu berücksichtigen, dass der Nutzen einer Bis- ➤

phosphonat-Therapie noch lange nach Absetzen des Medikamentes anhalte. Alendronat kann abrupt abgesetzt werden.

- **Orale Kortison-Medikation:** Je nach Patient und zugrunde liegender Krankheit sei es wohl möglich, Cortison-Präparate abrupt abzusetzen, wenn nicht mehr als beispielsweise 40 mg Prednisolon für weniger als drei Wochen eingenommen wurden. Die Mehrzahl der Patienten benötige aber ein ausschleichendes Absetzen, indem die Dosis zum Beispiel um 2,5 bis 5 mg alle ein bis drei Tage reduziert werde, bis eine Tagesdosis von 5 bis 10 mg erreicht sei. Dann sollte nur noch wöchentlich um 1 mg reduziert werden. Je nach Erkrankung könne aber auch eine Dosisreduktion von 2,5 bis 5 mg alle ein bis drei Wochen notwendig sein.
- **Anti-Parkinson-Medikamente:** Wegen der allerdings nur geringen Gefahr des Auftretens eines Symptomenkomplexes ähnlich dem malignen neuroleptischen Syndrom mit u.a. Hyperthermie, starkem Schwitzen, generalisiertem Rigor, Tachykardie, psychischen Störungen und CK-Erhöhung sollten Anti-Parkinson-Medikamente nicht abrupt abgesetzt werden. Es empfehle sich eine langsame Dosisreduktion über vier Wochen. Weitere Nebenwirkungen nach Absetzen der Medikamente seien unter anderem Hypotonie und Tremor.



Oft ist Absetzen besser als neu ansetzen

Was bedeutet dies für die Praxis? Hier kann ich mich nur den Schlüsselaussagen der Autoren anschließen:

- Es muss jedem Arzt bewusst sein, dass die Mehrzahl der älteren Menschen, die eine medikamentöse Therapie benötigen, eine Vielzahl von Tabletten einnehmen. Diese Medikamente werden zum Teil von Ärzten verschiedener Fachrichtungen verschrieben, zum Teil von den Patienten aber auch in Eigenmedikation aus der Apotheke bezogen.
- Das Absetzen mancher Medikamente kann die beste klinische Entscheidung sein.
- Bei der Entscheidung, ob ein Medikament abgesetzt werden kann, sollten die Wünsche des Patienten, die klinische Indikation und der Nutzen, die Anwendungssicherheit, die Dauer der Einnahme und die Patientencompliance sowie das eventuelle Vorliegen einer Verschreibungskaskade berücksichtigt werden.
- Es sollte, wenn möglich, immer nur jeweils ein Medikament abgesetzt oder in seiner Dosis reduziert werden. Das schrittweise Reduzieren einer Dosis hilft, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Entzugserscheinungen zu reduzieren.
- Es ist auch immer daran zu denken, dass eine Möglichkeit, Medikamente abzusetzen, die ist, mit dem Medikament erst gar nicht anzufangen.

○ Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- 1 Best Practice Journal, April 2010, Heft 27, 10-23

Blutungen unter Ischämieprophylaxe nach Myokardinfarkt

In einer dänischen Studie wurde das Blutungsrisiko unter verschiedenen Therapien zur Prophylaxe eines Reinfarktes (über 40.000 Primärfarkte) nach einer Sensitivitätsanalyse verglichen.

Sicherer
verordnen

Dr. med.
Günter Hopf

Arzneistoff(e)	Hazard Ratio	95 % Konfidenzintervall
ASS (low dose)	1,00	Referenz
Clopidogrel	1,12	0,87 - 1,42
Vitamin-K-Antagonist	0,94	0,64 - 1,36
ASS + Clopidogrel	1,26	1,04 - 1,54
ASS + Vit.-K-Antagonist	2,50	1,81 - 3,45
Clopidogrel + Vit.-K-Antagonist	2,47	1,10 - 5,55
Dreifach-Therapie	3,60	2,16 - 6,00

Trotz unterschiedlicher Ergebnisse aus anderen Studien sind die Autoren der Ansicht, dass alle Kombinationen mit einem erhöhten Blutungsrisiko im Vergleich zu einer Monotherapie mit ASS assoziiert sind (Ausnahme: Monotherapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten). Das Blutungsrisiko ist direkt proportional zum Auftreten eines Re-Infarktes oder Exitus. Insbesondere Kombinationen sollten nur nach sorgfältiger und individueller Nutzen-Risiko-Analyse verordnet werden.

Quellen: Lancet 2009; 374: 1967-74 und 1947-8

Direkte Verbraucherwerbung für Medikamente

Erneut verfolgt die Europäische Kommission ihren Plan, Werbemaßnahmen für verschreibungspflichtige Medikamente direkt an den Verbraucher zu ermöglichen. Wobei das Interesse pharmazeutischer Hersteller allzu deutlich durchscheint. Argumente wie „es sei Verpflichtung der Industrie, Informationen über ihre Produkte weiterzugeben, die nur sie besitze“ sind für Insider schon im Ansatz fraglich. Es besteht nämlich eine gesetzliche Pflicht, zumindest in Deutschland, den zuständigen Überwachungsbehörden unverzüglich alle Informationen zur Verfügung zu stellen, die für ein Arzneimittel relevant sein können. Es ist bereits heute schon erschreckend, über welche ausgeklügelten Werbemaßnahmen die pharmazeutische Industrie verfügt. Erfundene Erkrankungen (sog. Disease mongering), mit denen man z.B. durch Senkung von normalen Grenzwerten die Anzahl der Behandlungsbedürftigen erhöht oder eine Erkrankung ganz neu erfindet (z.B. „Sissy-Syndrom“), sind besonders auffällige Vorgehensweisen. Zu Recht beklagen kritische Fachleute in Entwicklungsländern, dass bei ihnen die Werbung aufgrund mangelnder Kontrolle noch extremer ausfällt. Auch das Internet mit seinen Netzwerken ist bereits unterwandert von direkten und indirekten Werbebotschaften.

Nachdem der gleiche Plan der Kommission im Jahr 2003 im Europäischen Parlament mit überwältigender Mehrheit (494 zu 42 Stimmen) abgelehnt wurde, besteht Ende 2010 (wahrscheinlich erste Lesung zu diesem Thema) für Europa die Hoffnung auf ein erneutes negatives Votum.

Quellen: Prescr. internat. 2010; 19: 142; Pharma-Brief spezial 2010, Nr. 1

Sicherer verordnen

Dr. med.
Günter Hopf

Blick zu den Nachbarn: Französische Einschätzungen zu Arzneistoffen

Wie jedes Jahr gibt eine unabhängige französische Zeitschrift ihre Einschätzungen zu neuen Arzneistoffen bekannt. Seit 2008 hat kein neuer Arzneistoff den Preis für eine „Goldene Pille“ für einen generellen größeren therapeutischen Fortschritt errungen, ein Preis für einen Eintrag in eine „Ehrenliste“ für einen klaren Vorteil für einige Patientengruppen wurde ebenfalls nicht vergeben. Als lediglich erwähnenswert fanden die Herausgeber einen marginalen Fortschritt für Caspofungin (Cancidas®) bei Kindern mit Aspergillose, die Amphotericin B oder Itraconazol nicht vertragen und Thalidomid (Thalidomid Celgene®) bei multiplen Myelom bei Patienten über 65 Jahren.

Darüber hinaus wird die Anwendung vieler neuerer Arzneistoffe als „zu vermeiden“ bezeichnet. Nachfolgend eine leicht modifizierte und auf deutsche Verhältnisse adaptierte Auswahl. Die Empfehlungen sind etwas zugespitzt, widersprechen den Aussagen von Werbebroschüren und sollen zum Nachdenken anregen.

Quelle: Prescrire internat. 2010; 19 (106): 76-80 und 86

Arzneistoff	Handelsname	Indikation	Begründung	Empfehlung
Agomelatin	Valdoxan	Depression	UAW, klinischer Erfolg unklar	Trizyklikum oder SSRI anwenden
Aripiprazol	Abilify	Schizophrenie, akute Agitiertheit	UAW	Generische Atypika z.B. Amisulprid, Risperidon; Haloperidol, akut auch Benzodiazepine
Atomoxetin	Strattera	ADHS (Kinder)	Kein Vorteil	Methylphenidat (wenn Medikamente wirklich erforderlich)
Certolizumab	Cimzia	Morbus Crohn	Begrenzte Wirksamkeit, UAW	Wenn ein TNF- α -Antagonist indiziert, dann Infliximab oder Adalimumab
Dapoxetin	Priligy	Vorzeitige Ejakulation	UAW	Nicht-medikamentöse Maßnahmen
Doripenem	Doribax	Schwere Infektionen	Applikationsnachteile (Herstellung, mehrmals tägliche Gabe)	Andere Carbapeneme
Duloxetin	Ariclaim, Cymbalta, Yentreve	diabetische Polyneuropathie, Angststörungen, Belastungsinkontinenz der Frau	in allen Indikationen schlechtes Nutzen-Risiko-Verhältnis, UAW	Citalopram / Venlafaxin
Eisen-Dextran-Komplex	CosmoFer	Eisenmangel	Anaphylaxie	Primär orale Gabe, evtl. Fe-Saccharose-Komplex oder leichte Anämie akzeptieren
Etoricoxib	Arcoxia	In der Rheumatologie	UAW	Nichtsteroidale Antiphlogistika „kein Schmerzzustand rechtfertigt die Anwendung eines COX-2-Inhibitors“
Fosaprepitant	Ivemend	Antiemetikum	UAW	Bei hoch emetogenen Chemotherapeutika sind alle Antiemetika nur begrenzt wirksam
Gemcitabin	Gemzar	Ovarialkarzinom, rezidivierend	Zu hohe hämatol. Toxizität	keine verlängerte Überlebenszeit, nicht einsetzen
Gefitinib	Iressa	Nicht-kleinzelliges Lungen-Ca	Keine primäre Anwendung wegen UAW	Bei sekundärer Anwendung nicht so effektiv wie Docetaxel

Arzneistoff	Handelsname	Indikation	Begründung	Empfehlung
Lamotrigin	Viele Generika	Absencen mit Krampfanfällen	UAW (besonders bei Kindern)	Valproinsäure
Mycfungin	Mycamine	Candida-infektionen	Mögliche schwere Hepatotoxizität	Andere iv.-Antimykotika
Orlistat	Xenical	Obesitas	UAW	bilanzierte Diäten, Bewegung und Beratung
Prasugrel	Efient	Nach Stent-Implantation	Weniger Myokardinfarkte, aber mehr Blutungen, evtl. Krebsgefahr ↑	Kombination ASS/Clopidogrel
Ranolazin	Ranexa	Stabile Angina pectoris	QT-Intervall ↑	Verordnung vermeiden, Mittel der ersten Wahl: Betablocker und/oder Calciumantagonisten
Risperidon	Viele Generika	u. a. Aggression bei Demenz	Keine stärkere Wirkung, UAW	Haloperidol
Rosuvastatin	Crestor	Primärprävention bei moderatem KHK-Risiko	Unklare Nutzen-Risiko-Relation	Pravastatin oder Simvastatin, wenn wirklich indiziert
Tacrolimus, topisch	Protopic	Atopisches Ekzem	Hautirritationen und -infektionen	Hautpflege und zurückhaltender Einsatz von Kortison
Telithromycin	Ketek	Infektionen	Schlechtes Nutzen-Risiko-Verhältnis (Sehstörungen)	Spiramycin, Erythromycin
Tocilizumab	RoActemra	Therapieresistente rheumatoide Arthritis	Schwere UAW	Rituximab
Ulipristal	Ellaone	Postkoitale Kontrazeption	Nicht wirksamer als Levonorgestrel	Wegen größerer Erfahrung Levonorgestrel anwenden, Beratung
Ustekinumab	Stelara	Plaque-Psoriasis	Karzinogenität, UAW schlecht dokumentiert	Nach Methotrexat oder Ciclosporin eventuell einen TNF- α -Antagonist
Zoledronsäure	Aclasta	Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, bei Männern	UAW, klinischer Erfolg unklar	orale Medikation mit Alendronsäure

Makrolide: neuropsychologische Effekte

Insbesondere drei Makrolide werden in europäischen Pharmakovigilanzzentren mit dem Auftreten neuropsychologischer unerwünschter Wirkungen (UAW) in Zusammenhang gebracht:

Clarithromycin (Klacid®, viele Generika): akute Psychosen, Delir, Halluzinationen, manische Episoden.

Erythromycin (viele Generika): Verwirrheitszustände, Halluzinationen, manische Episoden.

Telithromycin (Ketek®): Verwirrheitszustände, Halluzinationen.

Nach dem belgischen Pharmakovigilanzzentrum zählen auch **Azithromycin** (Zithromax®, viele Generika) und **Roxithromycin** (Rulid®, viele Generika) zu den verursachenden Arzneistoffen dieser UAW. Die Autoren der Übersichtsarbeit empfehlen bei allen Makroliden, insbesondere bei Telithromycin, eine klare Indikationsstellung und bei erstmaligem Auftreten dieser Effekte, die Einnahme von Makroliden in die Differentialdiagnose der psychiatrischen Symptome einzubeziehen.

Quelle: Prescr. internat. 2010; 19: 119

Sicherer
verordnen

Dr. med.
Günter Hopf

Antipsychotika: Pneumonie bei über 65-Jährigen

Die AkdÄ informiert über eine neue Studie aus den Niederlanden, nach der das Risiko einer ambulant erworbenen Pneumonie unter der Therapie mit Antipsychotika bei Patienten über 65 Jahren erhöht war. Bei atypischen Antipsychotika, z.B. Risperidon (Risperdal®, Generika) lag die Inzidenz bei 1,12 Fällen/100 Patientenmonate, bei typischen, z.B. Haloperidol (Haldol®, Generika) bei 0,78 Fällen. Zusätzliche Faktoren wie u.a. COPD, Diabetes, Begleitmedikationen wie Antikoagulantien, Steroiden oder Opioiden erhöhten das Risiko. Als Ursachen werden u.a. anticholinerge und sedierende Effekte diskutiert.

Andere unerwünschte Wirkungen von Antipsychotika bei älteren Menschen (extrapyramidale, kardiale und orthostatische Effekte, zerebrovaskuläre Ereignisse und erhöhte Mortalität) sind schon länger bekannt. Die AkdÄ empfiehlt daher, den Einsatz von Antipsychotika bei älteren und insbesondere dementen Patienten sorgfältig abzuwägen und die Erkrankten vor allem zu Beginn der Behandlung und bei höheren Dosierungen engmaschig zu überwachen.

Quelle: www.akdae.de

Thromboserisiko bei Flugreisen

Orale Kontrazeptiva erhöhen das Thromboembolie-Risiko bei Flugreisen, wobei Präparate der „neueren“ Generationen problematischer sind als die älteren Levonorgestrel-haltigen. Generell gilt: bei weniger als vier Stunden Flugdauer ist das Thromboembolie-Risiko bei Gesunden nicht erhöht, auch bei längerer Flugdauer wird nur bei einem von 4.500 gesunden Passagieren eine Thrombose manifest und in der Regel schnell symptomatisch. Prophylaktisch hilft regelmäßiges Herumgehen auf dem Mittelgang, Plättchenhemmung und Antikoagulation sind bei gesunden Personen nicht indiziert, jedoch bei Personen mit erhöhtem Risiko.

Mäßig erhöhtes Risiko	Deutlich erhöhtes Risiko
Einnahme von Kontrazeptiva*	Thrombose in der Anamnese
Übergewicht	kurz zurückliegende chirurgische Eingriffe
Geringe Körpergröße	Herzinsuffizienz
Thrombophilie	aktive Krebserkrankungen
Varizen	sehr lange Flugreisen (10.000 km)
	Kombination von obigen Faktoren

* **Ergänzung:** Bei der Verordnung von Kontrazeptiva sollte man auch auf die Thrombosegefahr bei Flugreisen hinweisen und eventuelle zusätzliche Risiken abklären. Dies legt § 24a SGB V nahe:

(1) *Versicherte haben Anspruch auf ärztliche Beratung über Fragen der Empfängnisregelung. Zur ärztlichen Beratung gehören auch die erforderliche Untersuchung und die Verordnung von empfängnisregelnden Mitteln.*

(2) *Versicherte bis zum vollendeten 20. Lebensjahr (Anmerkung: bis zum 20. Geburtstag) haben Anspruch auf Versorgung mit empfängnisverhütenden Mitteln.*

Mit den Schlafmitteln und Angstlösern steigt die Mortalität

Kurze
Meldung

Menschen, die Schlafmittel oder Anxiolytica einnehmen, haben ein um 36 Prozent höheres Mortalitätsrisiko als der Durchschnitt. Diesen Schluss legen die Daten aus einer großen kanadische Bevölkerungsstudie nahe.

Haben Sie im vergangenen Monat Tranquilizer wie beispielsweise yy oder zz eingenommen? Haben Sie im zurückliegenden Monat Schlaftabletten wie beispielsweise vv, ww oder xx eingenommen? Über 14.000 Teilnehmer der seit 1994 laufenden großen kanadischen National-Population-Health-Survey-Studie beantworteten alle zwei Jahre unter anderem auch diese beiden Fragen. Wobei statt vv bis zz natürlich die in Kanada üblichen Markennamen der entsprechenden Mittel abgefragt wurden. Antwortete ein Proband mit ja, wurde er für den jeweiligen Zeitraum als Nutzer von Schlafmittel bzw. Angstlösern klassifiziert. Des Weiteren wurden physische Aktivität, Trink- und Rauchgewohnheiten sowie der Gesundheitszustand erfasst.

Im Untersuchungszeitraum von insgesamt zwölf Jahren starben 15,7 Prozent derjenigen, die Medikamente gegen Schlafstörungen oder Angst einnahmen. Bei den Menschen, die keine derartigen Medikamente einnahmen, lag die Sterberate nur bei 10,5 Prozent. Nachdem die Autorin weitere mortalitätsbeeinflussende Faktoren, wie beispielsweise auch Depressionen, in die Rechnung einbezogen hatte, blieb immer noch eine signifikant auf das 1,36-fache erhöhte Mortalität bei den Schlafmittelnutzern übrig.

BW

Quelle: Belleville, G.: Mortality Hazard Associated With Anxiolytic an Hypnotic Drug Use in National Population Health Survey. Can J Psychiatry. 2010;55(9):558–567.

Die komplette Arbeit kann heruntergeladen werden unter <http://publications.cpa-apc.org/media.php?mid=1018>

Bundesrichter: Teilnahme an Anwendungsbeobachtungen kann strafbar sein

Kurze
Meldung

Das Amtsgericht Ulm hat zwei niedergelassene Ärzte verurteilt, die von der Firma ratiopharm Geld angenommen haben: Ein Jahr Gefängnis auf Bewährung und 20.000 Euro Geldstrafe. Ihre Anwälte haben angekündigt, in Berufung zu gehen.

Auch in anderen Teilen der Republik sind solche Verfahren wegen der Zuwendungen von ratiopharm anhängig – einige Staatsanwaltschaften haben die Verfahren aber auch einfach eingestellt.

Die Situation ist also ziemlich unübersichtlich. Das ist nicht ungewöhnlich, wenn neue Rechtsfragen auftauchen oder alte Konstellationen, die bisher ignoriert wurden, aufgearbeitet werden. Letztlich wird erst nach einer Entscheidung des Bundesgerichtshofs bundesweit Klarheit herrschen. Dorthin steuert der Fall der beiden Ulmer Ärzte.

Wie die Sachlage dort beurteilt wird, muss sich erst noch zeigen – doch immerhin hat sich **Thomas Fischer, Richter im Bundesgerichtshof** und Verfasser eines Kommentars zum Strafrecht, in einem Spiegelinterview (Heft 44 von 2010, S. 86) und in der Neuauflage seines Kommentars grundsätzlich zu dieser Thematik geäußert.

Zu der Frage, wie das Honorar für so genannte Anwendungsstudien zu beurteilen ist, sagt Fischer beispielsweise: „Wenn ein wissenschaftlicher Wert solcher Studien nicht besteht, handelt es sich um einen unlauteren Vorteil, der strafbar sein kann.“ Und auch in seinem Kommentar stellt der Bundesrichter klar, dass Zuwendungen in Form von Schecks, Geräten, Reisen oder Honorar für wertlose Studien strafbar seien – auch wenn sich viele Ärzte inzwischen an derartige Gepflogenheiten gewöhnt hätten.

BW

**Rezept
des
Monats**

Schmerzmittel aus der Gießkanne ...

Medikament	morgens	mittags	abends
Voltaren® Resinat	1	0	1
Pantozol® 40 mg	0	0	1
Novalgin® 500 mg Tabletten	1	1	1
Clexane® 40 mg	1x1 s.c.		
Targin® 20/10	1	0	1
Celebrex® 200	1	0	1
Perenterol® forte	1	0	0
Tramal® long	1	0	1
Allopurinol 100	0	0	1
ASS 100	1	0	0
Unacid® PD oral	1	1	1

**Entlassungs-
medikation nach
Implantation einer
Sprunggelenks-
prothese.**

Patient: 40 Jahre alter Mann.

Diagnose: Implantation einer TEP oberes Sprunggelenk rechts.

Dass ein Patient nach einer Operation ein Schmerzmittel bekommt, kann man vielleicht noch verstehen – aber müssen sie wirklich so lange gegeben werden und müssen es gleich fünf sein? Bei einem solchen Regen aus der Schmerzmittelgießkanne ist es kein Wunder, dass auch noch der Magen und die Darmmotorik mit weiteren Medikamenten vor den Nebenwirkungen geschützt werden müssen. Außerdem scheint unter den Kollegen im Krankenhaus ein Allopurinol-Reflex zu grassieren. Was für ein Glück, dass es nach der Klinik den Hausarzt gibt, der dem Patienten wieder zu einem normalen Leben verhelfen kann.

Ein Info-Blatt, das Ihnen die Arbeit erleichtert

ASS nehmen viele Ihrer Patienten ein. Teils haben Sie es selbst verordnet, oft in Niedrigdosis, um zwecks kardiovaskulärer Prävention die Thrombozyten auszuschalten. Teils kaufen es die Patienten selbst und nehmen es in bisweilen recht hohen Dosen als Schmerzmittel ein. ASS ist aber keineswegs völlig harmlos, vor allem, wenn noch weitere Medikamente eingenommen werden und es zu Interaktionen kommt. Daher sollte man die Patienten über diese Substanz aufklären, damit sie die Risiken kennen und sich bei den einschlägigen Symptomen gleich an ihren Arzt werden. Damit Sie Ihre Zeit nicht mit langen Vorträgen verbringen müssen, hat ein Kollege von der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin ein **Informations- und Aufklärungsblatt** zusammengestellt, das wir **auf den beiden folgenden Seiten abdrucken**. Sie können das Blatt ggf. kopieren und den betroffenen Patienten mitgeben.



Acetylsalicylsäure (ASS: z.B. ASS TAH, Aspirin®)

zur Hemmung der Blutgerinnung, um Herzinfarkt und Schlaganfall zu vermeiden

Wer braucht Tabletten mit Acetylsalicylsäure (ASS)?

Alle, die ein gesteigertes Gesamtrisiko haben, einen Gefäßverschluss an Herz- oder Hirnarterien zu erleiden:

- Nach einem Schlaganfall, Herzinfarkt oder Gefäßverschluss der Gliedmaßen
- Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren für eine Herzgefäßerkrankung (Koronare Herzerkrankung)

Seltene Gründe für die Einnahme von ASS zur Gerinnungshemmung

als Ersatz für das Medikament Marcumar® bei Patienten mit:

- künstlicher Herzklappe und bestimmten Herzklappenfehlern,
- Thrombose und Lungenembolie,
- Vorhofflimmern (unregelmäßiger Herzschlag).



Warum? Hintergrund-Information

Woher kommt Acetylsalicylsäure?

Schon im Altertum wurde die Rinde der Weide gekocht und der resultierende Sud als fiebersenkendes und schmerzstillendes Mittel geschätzt. Ende des 19. Jahrhunderts gelang es, den wirksamen Inhaltstoff der Weide, die Salicylsäure, großtechnisch herzustellen. Aber erst durch die chemische Verfeinerung mit einer Acetyl-Gruppe konnte ein gut verträgliches Arzneimittel gewonnen werden – Aspirin®.

Wie wirkt Acetylsalicylsäure?

ASS hemmt das Verkleben von Blutplättchen, einen für die normale Gerinnung erforderlicher Vorgang, bei dem ein Gerinnungspfropf gebildet wird. Dieser stellt an der Hautoberfläche den wundverschließenden Schorf dar, im Inneren des Gefäßsystems aber das höchst unwillkommene Gerinnsel, das für Thrombosen und Gefäßverschlüsse in den Beinen, Herz (Herzinfarkt) und Gehirn (Schlaganfall) mitverantwortlich ist.

Durch die Hemmung der Blutplättchenverklebung vermag ASS die Wahrscheinlichkeit, einen Gefäßverschluss zu erleiden, deutlich zu verringern. Die Einnahme von ASS nach einem Herzinfarkt oder einem Schlaganfall kann die Wahrscheinlichkeit, ein weiteres solches Ereignis zu erleiden, um fast ein Drittel verringern. Bei gesunden Männern (für Frauen ist das nicht sicher bewiesen) verringert ASS als Vorsorgemaßnahme das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, immerhin um ein Fünftel. Allerdings ist hier das Ausgangsrisiko wesentlich geringer.

Weitere Informationen bekommen Sie beim Hersteller z.B. Firma Bayer
Oder unabhängig im Internet unter: <http://de.wikipedia.org/wiki/Acetylsalicyls%C3%A4ure>



Wie Dosieren?

Die gerinnungshemmende Funktion der ASS wird schon bei Einnahme von 1x tägl. 100 mg gewährleistet. Eine bestimmte Konzentration im Blut oder die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zu bestimmen, ist nicht sinnvoll. Die Wirkung von ASS dauert bis zu einer Woche, solange muss auch nach Absetzen bei Operationen mit Blutungskomplikationen gerechnet werden.

Weitere Informationen und Quellenangaben finden Sie in der Langfassung der DEGAM-Leitlinie „Kardiovaskuläre Prävention“ im Internet unter www.degam.de

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin

©: Dr. med. Stefan Hensler, stefan.hensler@gmx.net

Die Erstellung der Information erfolgte unentgeltlich – es bestehen keine Interessenkonflikte.
Arzt für Allgemeinmedizin und Mitglied der DEGAM AG Leitlinien


Version vom 11.4.2008



Informationen für Patienten

Deutsche Gesellschaft für
Allgemein- und Familienmedizin

©: Dr. med. Stefan Hensler, stefan.hensler@gmx.net
Die Erstellung der Information erfolgte
unentgeltlich – es bestehen keine Interessenkonflikte.

Diese Information wurde überreicht von 

XtraDoc Verlag Dr. Wiedemann, Winzerstraße 9, 65207 Wiesbaden
PVSt Deutsche Post AG, Entgelt bezahlt, 68689

PH863453V

Welche Risiken?

Das Hauptrisiko der ASS liegt an seiner Wirkweise. Durch die Hemmung der Blutplättchen kann es leichter zu Blutungen kommen. Im Inneren des Körpers gilt dies vor allem für den Bereich des Magen-Darm-Trakts, weniger für das Gehirn. Bei Verletzungen der Haut blutet es länger. Bei Prellungen werden Blutergüsse und Schwellungen entsprechend größer.

In den letzten Jahren wird eine zunehmende Häufigkeit von Unverträglichkeiten allergischer Natur beobachtet. In der Schwangerschaft kann es durch ASS zu vermehrten Fehl- und Frühgeburten kommen. Nieren- oder Leberfunktionsstörungen führen durch den verringerten Abbau von ASS zu deren Anreicherung im Körper und damit zum häufigeren Auftreten der oben genannten Nebenwirkungen.

Andere, sehr seltene Nebenwirkungen sind auf dem Beipack-Zettel erwähnt, da die Hersteller-Firma dann nicht mehr für die Folgen haftbar gemacht werden kann. Im Zweifelsfall sprechen Sie uns darauf an, ob von Ihnen beobachtete Beschwerden mit dem Medikament zusammenhängen können.

Wer sollte kein ASS erhalten?

- wer bereits an einer Störung der Blutgerinnung leidet
- wer eine allergische Unverträglichkeit gegen ASS hat
- wer schwanger ist
- wer regelmäßig viel Alkohol konsumiert (mehr als eine Flasche Bier oder ein Glas Wein am Tag)

Wer sollte nur mit Vorsicht und unter ärztlicher Kontrolle ASS erhalten?

- Wer mehrfach blutende Magengeschwüre hatte (dann Einnahme nur unter Magenschutz-Behandlung mit Säure hemmenden Medikamenten)
- Wer an einer schweren Leber- oder Nierenstörung leidet
- Wer an einer schweren Herzschwäche leidet
- Wer an Asthma leidet

Welche Empfehlungen gibt es zu ASS?

Nehmen Sie ASS möglichst immer zur selben Tageszeit einmal täglich als Tablette ein. Die Dosis sollte zwischen 75 mg und 350 mg sein.

Sagen Sie Ihrem Chirurgen oder Zahnarzt vor einem geplanten Eingriff rechtzeitig Bescheid (mindestens eine Woche vorher), dass Sie ASS einnehmen. Bei bestimmten Eingriffen empfiehlt der Operateur wegen erhöhter Blutungsneigung die Einnahme für eine Woche zu pausieren. Dabei sollten die Risiken der Blutung und des Absetzens gegeneinander abgewogen werden.

Melden Sie sich umgehend bei uns, wenn es zu stärkeren Blutungen kommt oder schwarzer Stuhlgang (Teerstuhl) auftritt.

Und ganz besonders dringend, wenn Sie unter plötzlichen massiven Nackenschmerzen oder unter Sehstörungen leiden. Wenn wir nicht erreichbar sind, melden Sie sich in jedem Fall beim ärztlichen Notdienst.

- Sagen Sie uns unverzüglich Bescheid, wenn Sie vor allem zu Beginn der Einnahme Hauterscheinungen bekommen, Verengungen der Atemwege verspüren oder Durchfall haben. Diese Symptome könnten Anzeichen einer allergischen Reaktion sein. Nehmen Sie daher bei ungewohnten Beschwerden vorerst keine weiteren ASS-Tabletten ein.
- Bei gleichzeitiger Einnahme kann Acetylsalicylsäure die Wirkung vieler Medikamente abschwächen oder verstärken. Jeder Arzt, der Ihnen ein Medikament verschreiben will, muss wissen, dass Sie Acetylsalicylsäure einnehmen.
- Sagen Sie dies auch dem Apotheker, wenn Sie ein rezeptfreies Arzneimittel kaufen wollen.