

## Pharmakotherapie

Rationale und rationelle Pharmakotherapie in der Praxis

### Wundmanager drängen den Arzt zu den teuersten Verbänden

#### Aber was braucht die chronische Wunde wirklich?

Chronische Wunden sind in den Heimen keine Seltenheit, und dort sind dann sofort die sogenannten Wundmanager zur Stelle. Ausgebildet von der Wundauflagen-Industrie, sind sie immer bestens über das Neueste und Teuerste informiert. Das empfehlen sie dann, der behandelnde Arzt soll diese Entscheidung einfach nur noch abnicken und rezeptieren. Doch so kann das nicht funktionieren, trotz des Drucks, der in solchen Fällen oft auf den Arzt ausgeübt wird: Welche Auflage der Heilung am meisten nützt, ist immer noch eine ärztliche Entscheidung und nach welchen Kriterien sie gefällt werden kann, lesen Sie in diesem Heft auf **Seite 4**

### Wichtige Überlegung bei der Verordnung von Pregabalin:

#### Tendiert der Patient zur Abhängigkeit?

Pregabalin wird immer öfter verordnet, die Umsätze erreichen in Deutschland jährlich eine höhere dreistellige Millionenzahl. Das liegt möglicherweise an der lieblichen Bezeichnung Lyrica®, unter der es angeboten wird – denn aus rein medizinischen Gründen ist es keineswegs so attraktiv, wie sein Name suggeriert. Bei der diabetischen Neuropathie sind keine Vorteile gegenüber dem guten alten Gabapentin nachgewiesen und generell ist aufgrund seiner Wirkungsweise die Entwicklung einer Abhängigkeit möglich. So ist beispielsweise ein Fall bekannt geworden, in dem ein Patient versuchte, sich Lyrica®-Rezepte zu erschleichen und täglich bis zu drei Gramm Pregabalin einnahm. Beim üblichen Screening während einer Methadonsubstitution wird Pregabalin nicht erfasst, und das wissen auch die Süchtigen. Inzwischen wurden mehrere Todesfälle unter gleichzeitiger Einnahme von Pregabalin und Methadon beschrieben. Was alles zu bedenken ist, bevor Sie ein Lyrica®-Rezept ausstellen, steht auf **Seite 10**

### Impfstoffe im Kühlschranks

#### Unterm Nullpunkt wird's gefährlich

Impfstoffe müssen kühl gelagert werden, darauf achtet jeder Kollege. Was vielen unbekannt ist: Auch wenn der Impfstoff zu kühl wird, verliert er seine Wirkung. Und das kann im Kühlschranks leicht passieren. **Seite 28**

### Zigaretten bestehen zu 10 % aus trickreichen Zusatzstoffen

#### So werden Raucher bei der Stange gehalten

Die Zigarettenhersteller fangen ihre Kunden nicht nur mit raffinierter Werbung ein, sie halten sie auch mit chemischen Zusätzen bei der Stange **Seite 31**



Foto: DAKWigger (2), Wiedemann (1)

## Editorial

## Chronische Wunden: Wer kennt nicht die Probleme?

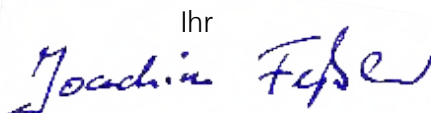
Dr. med. Joachim Feßler

*Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,*

Sie sind für die Patienten häufig ein Drama und als Arzt neigt man oft zur Verzweiflung. Dies schafft einen hohen Bedarf, den die Pharmazeutische Industrie erkannt hat und an dem sie sich bedient. Es wurden ganze Institutionen geschaffen. Es wurde ein „Wundmanager“ kreiert, ausgebildet und weitergebildet durch die Industrie, der vertragsbedingt von den Krankenkassen sowohl in den Krankenhäusern schon vor einer Entlassung die Therapieform festlegt, als auch in den Altenheimen hinzugezogen wird. Es werden natürlich nur aufwändige Therapieempfehlungen erstellt.

Als Hausarzt steht man am Ende dieser „Versorgungskette“ und soll nun nur noch das Rezept ausstellen, das das eigene Budget belastet. Man kann sich über die Kosten nur wundern, aber Kosten schmerzen den Wundmanager ja nicht, da ein anderer – in diesem Fall der Hausarzt – dafür geradesteht. Jeder von uns kennt den Versuch, zu argumentieren, ob es nicht mit anderen Mitteln geht. Man hat eine Phalanx gegen sich, angefangen von Mitarbeitern des Pflegedienstes bzw. des Altenheims bis hin zu Angehörigen und Patienten, die alle nur glauben, man will eine gute Therapie vorenthalten. Doch was ist eine gute Therapie? Wie sind die Evidenzen, welche Wundabdeckung ist gut und welche Kosten sind gerechtfertigt?

Soll man als Hausarzt vor diesen teilweise mafiös anmutenden Einflüssen kapitulieren, noch dazu, wenn auch noch ein externer „Wundmanager“ hinzugezogen worden ist? Das kann es nicht sein! Wir wollen Ihnen hier in diesem Heft Argumentationshilfen geben, um sich gegen diese Übermacht mit evidenzbasierten Aussagen, wo immer das möglich ist, argumentativ wehren zu können.

Ihr  


Die vorliegende Publikation „KVH – Brennpunkt Arznei“ ist ein Informationsangebot zur rationalen und rationellen Pharmakotherapie in der Praxis. Sie wird herausgegeben und mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt von der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen. Die enthaltenen Beiträge geben die Auffassung der Verfasser bzw. der Redaktion wieder. Aufgrund der regionalen Unterschiede können nicht alle Inhalte auf die Gegebenheiten in Hamburg übertragen werden. Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben kann keine Gewähr übernommen werden.

<b>Editorial</b>	<b>2</b>
<b>Chronische Wunden: Welcher Verband für welchen Patienten?</b> <i>Dr. med. Klaus Ehrenthal</i>	<b>4</b>
<b>Blutdruck: Wie lässt sich die Behandlungsqualität verbessern?</b> <i>Dr. med. Christian Albrecht</i>	<b>8</b>
<b>Missbrauchspotenzial von Pregabalin</b>	<b>10</b>
<b>Nach überstandem Infarkt: Vorsicht mit dem Verschreiben von NSAR!</b> <i>Dr. med. Klaus Ehrenthal</i>	<b>12</b>
<b>EMPHASIS-Studie zu Eplenrenon: Nicht zuviel EMPATHIE!</b> <i>Dr. med. Christian Albrecht</i>	<b>14</b>
<b>Compliance, Non-Akzeptanz, Non-Persistenz: Was genau ist das eigentlich?</b> <i>Dr. med. Günter Hopf</i>	<b>15</b>
<b>Dronedaron bei Vorhofflimmern: Was bringt die Substanz wirklich?</b>	<b>15</b>
Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus renoviert: <b>Blutdruck- und HbA<sub>1c</sub>-Einstellung weniger streng, individuelle Therapieziele</b> <i>Dr. med. Til Uebel</i>	<b>16</b>
<b>Leserbrief: Weitermachen und Niveau halten!</b>	<b>18</b>
<b>FDA rät von hochdosiertem Simvastatin mit 80 mg täglich ab</b>	<b>19</b>
<b>DAXAS® (Roflumilast) in der COPD-Therapie: Wirklich ein Fortschritt?</b> <i>Dr. med. Wolfgang LangHeinrich</i>	<b>20</b>
<b>Wie nützlich ist Ezetimib (Ezetrol®, Inegy®)?</b> <i>Dr. med. Wolfgang LangHeinrich</i>	<b>21</b>
<b>Sicherer verordnen</b>	<b>24</b>
<i>Dr. med. Günter Hopf</i>	
Paracetamol: neue Risikoeinschätzung? / Ständiger Schwindel bei älteren Menschen	24
Protonenpumpenhemmer: Less is more	25
Riskante Diätpillen / Topisch appliziertes Tacrolimus: multiple aktinische Keratosen	26
Metamizol: altes Risiko neu aufgetreten / Krebstherapeutika: kardiovaskuläre UAW	27
Hypertonie in der Schwangerschaft: Achtung, Interventionswerte geändert!	28
Impfstoffe im Kühlschrank / Anwendungsregeln für Augentropfen	28
Lokalanästhetika: toxische Methämoglobinämie	29
Spiromolacton: Gastrointestinale Blutungen / H1N1-Impfstoff: Narkolepsie-Verdacht	29
Kalziumantagonisten und Knöchelödeme: Keine Nebenwirkungen therapieren!	30
<b>Vier Regeln verhindern den plötzlichen Herztod</b>	<b>30</b>
<b>Wie die Tabakindustrie die Raucher bei der Stange hält</b> <i>Dr. med. Klaus Ehrenthal</i>	<b>31</b>
<b>Mit Kanonen auf Spatzen geschossen</b>	<b>34</b>
<b>Ein Info-Blatt zur Gerinnungshemmung, das Ihnen die Arbeit erleichtert</b>	<b>34</b>

## 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 Verfassernamen 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.

Für Sie  
gelesen

## Behandlung chronischer Wunden

# Welcher Verband für welchen Patienten?

Dr. med. Klaus Ehrenthal

Auch bei chronischen  
Wunden gilt:  
Vor der Behandlung  
muss die Ursache  
geklärt werden

Die Behandlung chronischer Wunden ist meist eine langwierige ärztliche und pflegerische Aufgabe. Zu diesem Thema erschien kürzlich eine lesenswerte Übersicht von U. Masche [1], die hier kurz referiert werden soll. Bereits im September 2008 hatten wir hierzu ausführlich Stellung genommen einschließlich der Probleme der Wirtschaftlichkeit und der Erstattungspflicht in der GKV [2].

Als Ursachen chronischer Wunden sind – mitunter miteinander kombiniert – folgende Krankheitsbilder anzusehen:

1. Chronische Wunden infolge **chronischer venöser Insuffizienz**: Es handelt sich um mehr als zwei Drittel der chronischen Wunden an Beinen (durch Venenklappeninsuffizienz, durch venöse Obstruktionen bei Varikosis oder Thrombophlebitis). Abklärung durch Duplexsonografie möglich. Therapie: geeignete Kompressionsbehandlung, ggf. operative Varizensanierung.
2. Chronische Wunden infolge **arterieller Durchblutungsstörungen**: Ursache Gewebshypoxämie, meist durch Arteriosklerose (pAVK), Nekrosen beim Stadium IV nach Fontaine. Abklärung durch Pulsuntersuchung und Druckmessung (Knöchel-Arm-Index, Oberarm/Knöcheldruck-Differenz im Liegen größer als 5 mm Hg). Therapie: Revaskularisation.
3. Chronische Wunden bei **Diabetes mellitus**: Dabei meist beiderseitige distale Polyneuropathie, ggf. mit zusätzlicher Makroangiopathie (pAVK, u.U. fehlt hier der typische Schmerz). Ausführliche Diagnostik erforderlich inklusive BZ-Parameter, arterieller Gefäßstatus sowie neurologische Diagnostik und Abklärung eines diabetischen Fußsyndroms. Therapie: BZ-Einstellung, ggf. Revaskularisation, Druckentlastung.
4. Chronische Wunden durch **Druckschädigung**: Druck- und Dekubitalulzera, Gefahr bei Immobilität, Inkontinenz, Kachexie. Therapie: geeignete Lagerung, Schaumstoff- oder Wechseldruckmatratzen, regelmäßige Umlagerung, Vermeidung von Fehl- und Mangelernährung, Hautpflege, ggf. plastische Hautdeckungsoperation.

Neben den notwendigen diagnostischen Maßnahmen sind folgende **Prinzipien der Wundbehandlung** anzuwenden [1,2]:

1. Steriles Vorgehen, um nicht weitere Fremdkeime einzubringen.
2. Zunächst sollten die Wunden gründlich gereinigt werden. Geeignet sind isotoni-sche NaCl-Lösungen, ggf. Abtupfen mit Gaze. Andere Wundreinigungsmethoden konnten keine besonderen Vorteile zeigen [2,3]. So ist z.B. auch Povidon-Jod (wie z.B. Betaisodona®) nicht gut geeignet, dabei besteht die zusätzliche Gefahr durch erhöhte Jodresorption.
3. Keine Routine-Anwendung von desinfizierenden Antiseptika, sie haben keine Vorteile bei der Abheilung gebracht [1,2,4].
4. Chronische Wunden sollten stets feucht gehalten werden [1,2].
5. Chirurgisches Debridement mit scharfen Instrumenten (immer steril) als initiale Wundtoilette, also das Abtragen von devitalem Gewebe, Nekrosen und Fibrinbelägen, um gesundes Gewebe mit blutender weicher Haut zu erreichen. Das ist zwar nicht evidanzbasiert untersucht, wird aber allgemein als sinnvoll angesehen [1,2,5].
6. Andere Maßnahmen des Debridements durch steril gezüchtete Larven (Goldfliege, *Lucilia sericata*) können bei nekrotischen, infizierten Wunden helfen [6].
7. Proteolytische Enzyme (z.B. Fibrolan®, Iruxol®) gelten als umstritten [1].

Chronische  
Wunden brauchen  
Feuchtigkeit  
und kein Puder!

8. Zahlreiche weitere Methoden des Debridements sind bekannt (z.B. Nass-Trocken-Methode mit 15-minütigem Wechsel von feuchten und trockenen Kompressen, Wasserstrahl-, Ultraschall- und Laserbehandlungen, Anwendung hochkonzentrierter Polysaccharid-Lösungen). Sie alle wurden bisher nicht evidenzbasiert untersucht und sind teilweise umstritten [1].

**Tabelle 1: Einsatzmöglichkeit der Wundverbände (aus [1])**

Wundphase Wundtyp	Reinigung/ Debridement	Granulation	Epithelialisierung
trocken	<b>Hydrogel</b>	<b>Hydrokolloid</b> Hydrogel Nichthaftende Verbände	<b>Folien</b> Hydrokolloid Nichthaftende Verbände
feucht	<b>Aktivkohle</b> Alginat Hydrofaser Schaumstoff	<b>Alginat</b> <b>Hydrofaser</b> <b>Hydrokolloid</b> <b>Schaumstoff</b> Aktivkohle	<b>Folien</b> <b>Schaumstoff</b> Hydrokolloid Nichthaftende Verbände

**Haftende Wundauflagen und Verbände**

Kommen wir zu den haftenden Wundauflagen und Verbänden [1,2]. Hier gibt es zahlreiche handelsübliche Angebote, die alle das Debridement unterstützen, die Wunde abdecken und schützen und ein feuchtes Wundklima ermöglichen sollen. Sie sollen einerseits bakteriendicht, andererseits durchlässig für Sauerstoff, Kohlendioxyd und Wasserdampf sein.

Wichtig ist dabei stets die Absorptionsfähigkeit der Verbandsmaterialien.

Es gibt Klebefolien, Alginate, Hydrofasern, Hydrogele, Hydrokolloide, Aktivkohle-Verbände und Schaumstoffe, die in verschiedenen Größen angeboten werden und meist auch zuschneidbar sind. Das Angebot ist unübersichtlich sowohl, was den Effekt und die Funktion des jeweiligen Materials als auch den Preis betrifft.

Der Vorteil des haftenden Verbandes ist, dass je nach Wundbeschaffenheit

1. der Verband über eine gewisse Zeit ohne die meist schmerzhaften Verbandswechsel (ggf. bis zu einer Woche) belassen werden kann,
2. Wundreinigung und Wundgranulation ungestört voranschreiten können und
3. die Pflege des Patienten dadurch erleichtert wird.

**Nichthaftende Verbände**

Nichthaftende Verbände sind sterile Gaze- oder Gittertüll-Verbände, die mit Fetten oder Silikon beschichtet sind. Sie sollen Wundverklebungen vorbeugen, die beim Verbandswechsel schmerzen. Man kann sie mit anderen Verbänden kombinieren. Bei Allergikern sollten nichthaftende Verbände besser vermieden werden, die mit allergenen Stoffen wie Paraffin (z.B. Oleotüll®) und/oder Lanolin (z.B. Sofratüll sine®) getränkt sind [1].

**Wundfolien**

Wundfolien sind sterile Polyurethan-Plastik-Abdeckungen, die mit einem hypoallergischen Klebstoff beschichtet sind. Sie sind permeabel für Luft und Wasserdampf, nicht aber für Flüssigkeiten oder Bakterien. Sie sind nicht für stärker sezernierende Wunden geeignet, denn die abgedeckte Haut kann mazerieren. Kombinationen mit resorbierenden Wundauflagen sind möglich, führen regelmäßig aber zu einer teuren Wundversorgung.



### **Alginat**

Alginat werden aus Kalium- und Natriumsalzen der Braunalge gewonnen, es handelt sich um ein Polysaccharid (Gemisch von zwei Zuckersäuren: Guluron- und Mannuronsäure). Sie können ein hydrophiles Gel bilden, das stark Exsudat bindet. Sie sind für stark sezernierende Wunden gut geeignet. Sie sind bei wenig sezernierenden Wunden ungeeignet, weil sie dazu neigen, mit der Wunde zu verkleben.

### **Hydrofasern**

Hydrofasern können größere Exsudatmengen resorbieren. Sie bestehen aus Carboxymethyl-Cellulose oder Polyesterfasern.

### **Hydrogele**

Hydrogele bestehen aus einem Gel wasserunlöslicher Polymere, die bis zu 95 Prozent Wasser enthalten. Sie können befeuchtend wirken, aber auch Exsudat aufnehmen. Sie wirken gut bei trockenen oder schmierig-belegten Wunden, die nicht stark sezernieren. Sie werden als Gel in Tuben oder auch als Gelplatte oder -Pflaster angeboten.

### **Hydrokolloide**

Hydrokolloide enthalten ein hydrophobes Polymergerüst, das mit stark quellenden Substanzen (z.B. Gelatine, Pektin oder Carboxymethyl-Zellulose) ein Gel bildet. Dieses kann beim Verbandswechsel übel riechen, was fälschlich als bakteriell verursacht fehlgedeutet werden kann. Hydrokolloidverbände lassen Luft und Wasserdampf nur geringfügig durch.

### **Aktivkohle**

Verbände mit Aktivkohle wirken geruchsbindend, was bei infizierten Wunden sinnvoll sein kann. Es handelt sich um Zellulose-Faserverbände mit gebundener Aktivkohle.

### **Schaumstoffverbände**

Schaumstoffverbände bestehen entweder aus Polyurethan oder Silikonschaum. Sie können gut reichliches Exsudat aufnehmen.

### **Antimikrobielle Verbände**

Antimikrobielle Verbände enthalten antimikrobiell aktive Substanzen wie z.B. Silber (häufig) oder Jodverbindungen (seltener) auf verschiedenen Trägermaterialien.

### **Bei situationsgerechter Anwendung sind die verschiedenen Verbände offenbar gleichwertig**

In der Literatur finden sich keine aussagekräftigen Studien, die eindeutige Aussagen zur Anwendung der einen oder anderen Verbandsmethode machen [1, 9]. Teilweise sind die Ergebnisse solcher Untersuchungen bei den verschiedenen Verbandstechniken widersprüchlich.

Kürzlich erschien im Deutschen Ärzteblatt eine systematische Recherche zu der Methode, einen kompletten **Wundverschluss mittels einer Vakuumversiegelung** bei chronischen Wunden zu erreichen. Dabei wurde mit einer elektronisch steuerbaren Pumpe bei Abdeckung durch eine luftdichte Klebefolie und Verwendung einer drainierenden Schaumstoffwundaufgabe ein regulierbarer Unterdruck angewendet. Die Ergebnisse wurden einer konservativen Wundbehandlung gegenübergestellt.

Trotz guter methodischer Qualität der in die Untersuchung aufgenommenen ►

**Tabelle 2: Hydrokolloidverbände und ihre Preise**

Hydrokolloidverband	Hersteller	Stückzahl	Größe	Preis Pro Packung	Preis € pro Kom- presse
Algoplaque® flexibel	URGO	10	10 x 10	77,23 €	7,70 €
Askina Hydro®	BRAUN	10	10 x 10	72,00 €	7,20 €
Comfeel Plus® flexibel	Coloplast	10	10 x 10	73,30 €	7,30 €
Cutimed B®	BSNME	5	10 x 10	39,45 €	7,90 €
Decutarstar®	ADL	10	10 x 10	67,28 €	6,70 €
Hydrocoll®	Paul Hartmann AG	10	10 x 10	80,42 €	8,00 €
Nobacolloid®	Noba	5	10 x 10	35,67 €	7,10 €
Nu-Derm®	Johnson & Johnson	10	10 x 10	78,54 €	7,90 €
Restore Incare®	Hollister	5	10 x 10	30,67 €	6,10 €
Suprasorb H® standard	Lohmann & Rauscher	10	10 x 10	79,60 €	8,00 €
Tegaderm®	3M Medica	5	10 x 10	40,78 €	8,20 €
Traumasive® plus	Hexal	10	10 x 10	58,84 €	5,90 €
Ultec® pro	Covidien	5	10 x 10	38,43 €	7,70 €
Varihesive E®	ConvaTec	10	10 x 10	87,68 €	8,80 €

Quelle: Lauer-Taxe 1.7.2011

**Die Produktvielfalt alleine bei den Hydrokolloidverbänden ist beeindruckend. Zunächst ist es wichtig, die richtige Größe auszuwählen, da der Preis natürlich mit der Größe ansteigt. Beachten Sie bitte auch, dass Namenszusätze bei der Verordnung, wie z.B. „Border“, „Ag“ bzw. „Silber“ oder „steril“ zu teilweise erheblichen Preissteigerungen führen.**

**Ungeklärte in-vivo-Wirksamkeit, potentielle Toxizität, vergleichsweise hoher Preis und die in letzter Zeit verstärkt diskutierte Gefahr der Resistenzbildung sind Gründe, silberhaltige Wundaufgaben möglichst restriktiv einzusetzen (in Anette Vassel-Biergans: Wundaufgaben für die Kitteltasche, 3. Auflage 2010 [10]).**

21 randomisierten kontrollierten Studien fanden sich keine sicher belegten Vorteile oder Nachteile gegenüber einer konventionellen Behandlungsmethode [9].

### **Nicht zu nass, aber auch nicht austrocknen lassen**

Wegen des oben Gesagten sollte nach dem klinischen Befund vorgegangen werden [10]:

- Leitbild sollte das pathophysiologische Bild der Wunde sein.
- Die Wunde sollte gerade so feucht gehalten werden, dass sie weder austrocknet noch mazeriert [1,2]. Dazu sollten die verschiedenen Wundverbände nach Wundbeschaffenheit ausgewählt werden (siehe auch Tabelle 1). Sie bringen einen bedeutenden Komfortgewinn für die Patienten und die Pflege bei deutlich höheren Kosten [2,10].
- Die Verwendung von feuchten Kompressen im täglichen Wechsel (teilweise mehrfach täglich) ist trotz der ebenfalls guten Ergebnisse nicht zuletzt ►



**Praxis-Tipp**

Ein häufiger Wechsel der Wundauflage ist meist nicht erforderlich – außer im

**Windelbereich:**

Dort müssen die Auflagen teils mehrfach täglich gewechselt werden. In diesem Fall können dann auch feuchte Kompressen verwendet werden.

- wegen des höheren Pflegeaufwandes weitgehend verlassen.
- Infizierte Wunden sollten nach der Reinigung inklusive Debridement nicht mit Okklusivverbänden abgedeckt werden.
- Etliche Antiseptika, lokale Antibiotika und auch H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sind inzwischen bei chronischen Wunden mit Infektion obsolet oder nicht mehr gebräuchlich [1, 2].
- Dagegen sind systemische Antibiotika nach Austestung dann anzuwenden, wenn das klinische Bild und der Anstieg des CRP-Spiegels eine systemische Infektionsausbreitung vermuten lassen.
- Arterielle Nekrosen dürfen nicht feucht oder semiokklusiv behandelt werden.
- Der Wundzustand muss berücksichtigt werden: Phasen der Reinigung, Granulisierung, Epithelisierung sind zu berücksichtigen ebenso wie auch der Infektionsgrad und der Zustand der umgebenden Haut.
- Die Patientenbedürfnisse sollten ebenfalls Berücksichtigung finden (Geruchsbildung, Schmerzen durch häufige Verbandswechsel, Pflegekomfort, Mobilitätsbedürfnisse).
- Letztendlich sind auch die Kosten und die Kassengängigkeit der Maßnahmen zu beachten (siehe Tabelle 2 und [10]).

**Literatur:**

- 1 Masche U: Chronische Wunden. *pharma-kritik* 2010;6/7:16-23
- 2 Ehrental K, Hollmann K. Behandlung chronischer Wunden. *KVH aktuell Pharmakotherapie* 2008;13(3):4-8
- 3 Moore Z, Cowman S. *J Clin Nurs* 2008;17:1963-72
- 4 O'Meara S et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD003557
- 5 Bradley M et al. *Health Technol Assess* 1000;3:iii-iv, 1-78
- 6 Chan DC et al. *Hong Kong Med J* 2007;13:382-6
- 7 Dissemond J. *Hausarzt* 2006;57:881-7
- 8 [http://www.safw.ch/\\_ablage/behandlung.htm](http://www.safw.ch/_ablage/behandlung.htm)
- 9 Peinemann F, Sauerland R. Vakuumtherapie von Wunden. *Deutsches Ärzteblatt* Juni 2011. 108;22:381-389
- 10 Vassel-Biergans, Anette: Wundauflagen für die Kitteltasche, 3. Auflage, 2010.

**Beiträge  
der  
Redaktion**

Patienten in die Dokumentation einbinden und sie damit stärker motivieren.



## Blutdruck: Wie lässt sich die Behandlungsqualität verbessern?

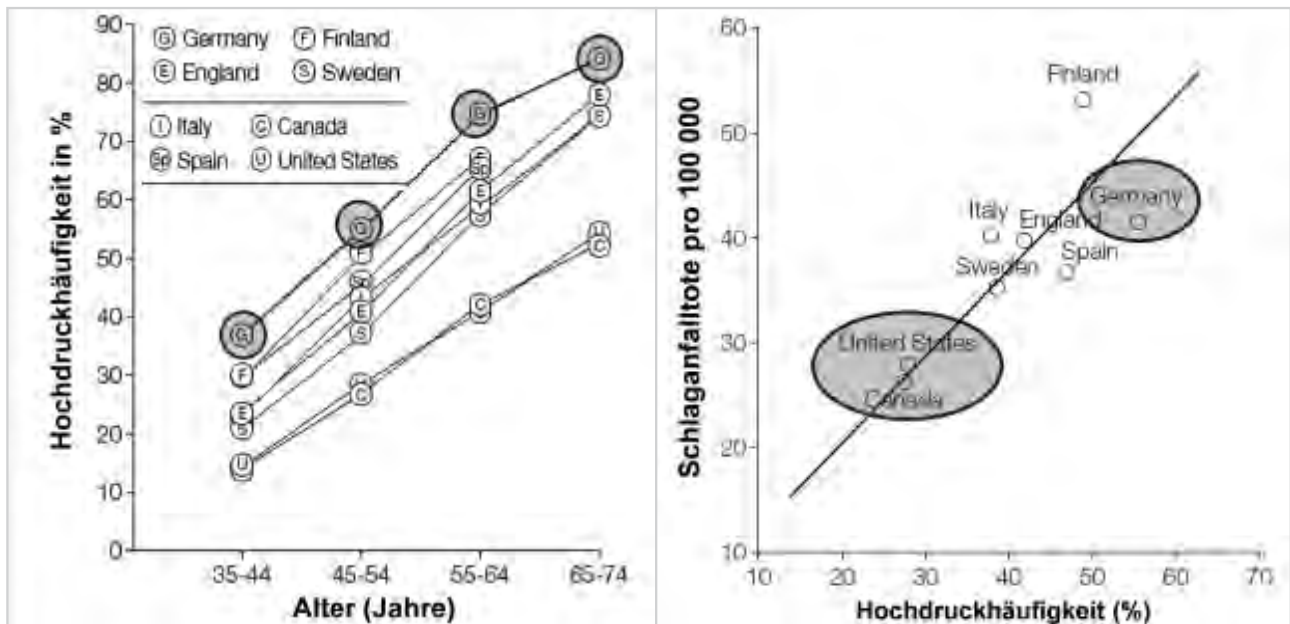
*Dr. med. Christian Albrecht*

In **KVH aktuell** 1/2011 hatten wir zur Diskussion aufgerufen, welche Möglichkeiten in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Bluthochdruckkranken in der Praxis gut realisierbar sind und welche Erfahrungen Sie damit haben.

Eine interessante Möglichkeit zeigt Kollege W. aus Wiesbaden auf: Für PC-versierte Patienten (und das werden immer mehr) bietet sich der Grafikassistent von Excel an, der einen raschen Überblick über verschiedene Zeiträume der Blutdruckmesswerte bringen kann und vor allem eine gute graphische Darstellung derselben einschließlich einer möglichen Regressionsgeraden.

Kollege S. befasste sich dagegen mit der Plausibilität der von mir geäußerten unterschiedlichen Behandlungsqualität in den westlichen Industrienationen und der unterschiedlichen Apoplexmortalität. Ihm ist sicher zuzustimmen, dass die vergleichenden Datenerhebungen aus unterschiedlichen Gesundheitssystemen immer problematisch sind. Dennoch denke ich, dass Katharina Wolf-Maier [1] und Hense [2] in ihren Blutdruckvergleichsstudien schon valide und vergleichbare Daten geliefert haben, sogar die Messmethodik und die Manschettengröße waren standardisiert bzw. an die Armumfänge adaptiert. Die Untersuchungen fanden ►





Bei den hier verglichenen Industrienationen ist der Hochdruck in Deutschland am häufigsten (links) und damit geht eine vergleichsweise hohe Schlaganfallprävalenz einher (rechts) Grafiken aus [1]. Details siehe Beitrag.

in allen Ländern in vergleichbaren Hausarztpraxen statt. Einige der resultierenden Daten sind in den obenstehenden Grafiken anschaulich dargestellt.

Dass diese Daten keine Eintagsfliegen sind, wird auch aus EUROASPIRE I+II+III klar, wobei sich die Behandlungsquantität und -qualität bei der Therapie der Fettstoffwechselstörungen in einem 10-Jahreszeitraum deutlich, die Behandlungsqualität bei der Hypertonie eben gar nicht signifikant verbessert hat (z.B. Wood DA in [3]).

Zuzustimmen ist S. natürlich, dass diese Zahlen und Fakten nicht demotivieren sollen und natürlich auch keinesfalls „beweisen“, dass die Ärzte hierzulande besonders schlecht sind. Interessant ist doch bei den vorgestellten Zahlen, dass die **Prävalenz der Hypertonie** hierzulande so hoch ist: **Dafür** können ja die Ärzte sicher nichts.

Diese hohe Prävalenz mit der einhergehenden hohen Apoplexsterblichkeit sollte aber gerade für uns deutsche Ärzte Ansporn sein, besonders gut den Blutdruck zu beachten und zu therapieren, da wir aufgrund der bis dato noch ätiologisch völlig ungeklärten Ursache für diese Häufigkeitsunterschiede der Hypertonie eben **besonders gefordert** sind in der Diagnostik und Therapie der Hypertonie.

#### Literatur:

- 1 JAMA 2003;289,2363-2367
- 2 DMW 2000; 125,1397-1402
- 3 Lancet 357;995-100

## Kritische Analyse

# Missbrauchspotenzial von Pregabalin

## Ein Wirkstoff zwischen der Behandlung neuropathischer Schmerzen, Abhängigkeitspotential und Missbrauch

**Pregabalin (Lyrica®), eine Molekülvariante des nicht mehr patentgeschützten Antiepileptikums Gabapentin**, ist seit September 2004 in Deutschland verfügbar und ist zugelassen zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei Diabetes mellitus, Gürtelrose oder Rückenmarksverletzungen, als Zusatztherapie bei Epilepsiepatienten mit partiellen Anfällen und bei generalisierten Angststörungen [1].

### Behandlung neuropathischer Schmerzen

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2008 werden für die pharmakologische Therapie neurologischer Schmerzen Antikonvulsiva, Antidepressiva, lang wirksame Opioide und topische Therapien genannt.

Unter der Rubrik „Was gibt es Neues?“ wird Pregabalin als gut wirksames Medikament für periphere und zentrale neuropathische Schmerzen bei guter Verträglichkeit und einem guten Effekt auf die Komorbidität Schlafstörungen empfohlen [3].

2009 wurden 45,7 Millionen DDD verordnet, wovon 89 % der Dosen für die Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt wurden, obwohl eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu beispielsweise Gabapentin oder Amitriptylin nicht belegt ist [10]. Lyrica® steht in Deutschland auf Platz 12 der umsatzstärksten patentgeschützten Arzneimittel mit einem Umsatz von etwa 220 Millionen Euro im Jahr 2009 [2].

Pregabalin wurde in zehn kontrollierten Studien an 2750 Patienten mit diabetischer Polyneuropathie oder postherpetischer Neuralgie bis zu 13 Wochen geprüft und war in Dosierungen von 300 bis 600 mg/Tag wirksamer als Placebo [4]. Nach Angaben der veröffentlichten Studien waren Patienten, die früher nicht auf Gabapentin angesprochen haben, ausgeschlossen [5]. Eine 50%ige Schmerzreduktion wurde mit Pregabalin bei 35% der Patienten erreicht (versus 18% bei Placebo) [6].

Ob es besser als tricyclische Antidepressiva oder Gabapentin wirkt, ist bisher unklar, da nur placebokontrollierte Studien veröffentlicht wurden [7]. In einer bisher allerdings nicht publizierten Vergleichsstudie war Pregabalin sogar weniger wirksam als Amitriptylin [8].

**Vorteile von Pregabalin gegenüber Gabapentin bei der Behandlung der diabetischen Neuropathie sind bisher nicht belegt. Wegen der längeren Erfahrungen und der Verfügbarkeit preiswerter Generika wird daher Gabapentin empfohlen [9].**

Pregabalin ist damit ein Beispiel für ein teures Analogpräparat ohne nachgewiesenen therapeutischen Zusatznutzen. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung hat daher schon 2007 empfohlen, Lyrica® zurückhaltend zu verordnen [2].

### Wirkungsweise und Abhängigkeitspotential GABA-erger Substanzen

Pregabalin ist ein Analogon der Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Es bindet an eine Untereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle im ZNS und moduliert die Freisetzung verschiedener exzitatorischer Neurotransmitter. Benommenheit und Schläfrigkeit zählen zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Pregabalin. Aufgrund der GABA-ergen Eigenschaften von Pregabalin ist eine Abhängigkeitsentwicklung vorstellbar. Die Gamma-Aminobuttersäure löst als der wichtigste sedierende und entspannende Neurotransmitter geeignete psychische Reaktionen aus, und bei zahlreichen GABA-ergen Substanzen, wie zum Beispiel Benzodiazepinen, Barbituraten oder Alkohol, liegt ein Abhängigkeitspotential vor. ►

Keine Vorteile gegenüber dem preiswerteren Gabapentin belegt

Region	Produkt	Substanz	Verordnungen (SE) 2010	Umsatz 2010
KV Hessen	Lyrica®	Pregabalin	11.356.420	18.194.783 €

Das Beispiel der KV Hessen zeigt, dass Pregabalin häufig verordnet wird und beträchtliche Kosten verursacht (Quelle der Daten: Insight health). Plausibel ist dies nicht, denn bei der Behandlung der diabetischen Polyneuropathie ist für **Pregabalin** gegenüber dem preiswerteren Gabapentin bisher **kein Zusatznutzen** belegt.

### Missbrauch von Pregabalin im Bereich Suchterkrankungen

Jetzt wurde die Arzneimittelkommission der deutschen Ärztschaft (AkdÄ) über den Fall eines Patienten informiert, der wegen einer generalisierten Angststörung mit Pregabalin behandelt wurde. Er hatte versucht, sich Rezepte zu erschleichen und nahm täglich bis zu 3000 mg Pregabalin ein (empfohlene Tageshöchstdosis 600 mg). Der AkdÄ sind ähnliche Fälle bekannt. Deutsche Autoren veröffentlichten einen weiteren Fallbericht einer Abhängigkeit mit einer Heroinabhängigkeit in der Vorgeschichte und gleichzeitigem Konsum von Cannabis und Alkohol. Auch die schwedische Arzneimittelbehörde hat 2010 anhand von 16 Spontanberichten ein Signal für ein Abhängigkeits- und Missbrauchspotential veröffentlicht.

Entsprechende Hinweise auf das Abhängigkeitspotential wurden im vergangenen Jahr in die deutsche Fachinformation aufgenommen. Auch wenn das Risiko möglicherweise nur gering sei, so weist die AkdÄ in ihrem Drug Safety Mail doch darauf hin, dass Patienten vor Beginn einer Behandlung auf die Hinweise eines Missbrauchspotentials aufmerksam gemacht werden sollten [11].

**Insbesondere bei Patienten mit einer Suchterkrankung in der Vorgeschichte sollte auf Zeichen für eine Abhängigkeitsentwicklung beziehungsweise einen Missbrauch, wie eine Zunahme der eingenommenen Dosis, geachtet werden.** Bei den Süchtigen bewirkt Pregabalin sowohl eine Euphorie als auch einen gesteigerten Appetit, was auch an einer deutlichen Gewichtszunahme der Patienten zu beobachten sein kann. Der Anteil der Patienten, die aktuell Beigebrauch von Pregabalin haben, ist nicht unerheblich. Mindestens drei Todesfälle unter Lyrica® in Kombination mit Methadon sind bisher bekannt. Weitere sind unter Verdacht. Da im Regelfall bei der Obduktion nicht nach Pregabalin gesucht wird, ist die Dunkelziffer von Todesfällen mit Pregabalin-Beteiligung wahrscheinlich sehr viel höher.

Pregabalin ist nur durch Blutuntersuchungen gaschromatographisch nachweisbar, d.h. in den in der Substitutionstherapie üblichen Urintests, auch bei einem kompletten Medikamentenscreening nicht auffindbar. Das ist sicher neben der euphorisierenden Wirkung einer der Hauptgründe für den Beigebrauch von Pregabalin.

An die verordnenden Ärzte, besonders auch an die Neurologen, geht der dringende Hinweis, Pregabalin nur nach eingehender Untersuchung und klarer Indikationsstellung zu verordnen. Die betroffenen Süchtigen wissen, welche Symptome sie beschreiben müssen, damit eine Verordnung von Pregabalin möglich ist.

### Fazit

- An die verordnenden Ärzte, besonders auch an die Neurologen, geht der dringende Hinweis, Pregabalin nur nach eingehender Untersuchung und klarer Indikationsstellung zu verordnen.
- Die Patienten sollten vor Beginn einer Behandlung auf die Hinweise eines Missbrauchspotentials aufmerksam gemacht werden, auch wenn möglicherweise nur ein geringes Risiko besteht.
- Aufgrund des bisher nicht nachgewiesenen therapeutischen Zusatznutzens von Pregabalin gegenüber Gabapentin oder Amitriptylin sollte die Verordnung ►

Verrückt nach Pregabalin: Täglich bis zu 3 Gramm eingenommen



**Bedeutung**  
für  
unsere  
**Praxis**

von Pregabalin bei neuropathischem Schmerz zurückhaltend erfolgen.

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg aus Verordnungsforum Nr. 17 der KV BW.

#### Literatur:

- 1 Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation „Lyrica®Hartkapseln“. Stand: August 2010
- 2 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2010. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010.
- 3 Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2008
- 4 Übersicht bei Eisenberg et..al. (2007): Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs* 67: 1265-1289
- 5 *Arznei-Telegramm* 2004, 35. Jahrgang Nr.10
- 6 Sabatowski, R. et al.: *Pain* 2004; 109:26-35
- 7 Attal et al. (2006): EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 13:1153-1169
- 8 European Medicines Agency (2004): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Lyrica. Scientific discussion. Internet: [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lyrica/084504en6.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lyrica/084504en6.pdf)
- 9 Chong MS, Hester J (2007): Diabetic painful neuropathy. Current and future treatment options. *Drugs* 67: 569-585
- 10 Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Pregabalin (Lyrica®Hartkapseln) Wirkstoff aktuell 02/2007. Stand März 2007
- 11 UAW-Datenbank: Abhängigkeitspotential von Pregabalin (Lyrica®), AkdÄ Drug Safety Mail 2011-141 vom 31. Januar 2011

Für Sie  
gelesen

## Nach überstandenerem Infarkt: Vorsicht mit dem Verschreiben von NSAR! Nichtsteroidale Antiphlogistika erhöhen Reinfarkt-Risiko

*Dr. med. Klaus Ehrenthal*

#### Praxis-Tipp

Die Studie bezieht sich auf **Infarkt-Patienten** – wir haben aber auch viele **KHK-Patienten** in der Praxis, bei denen wir den Infarkt bisher durch unsere Behandlung verhindert haben. Es empfiehlt sich, **NSAR auch bei diesen Patienten mit entsprechender Vorsicht zu verordnen.**

Im Rahmen der derzeitigen Diskussion von kardiovaskulären Risiken durch Anwendung von NSAR ist kürzlich eine interessante Arbeit von Schjerning Olsen et al. erschienen, die das Reinfarkt-Risiko von KHK-Patienten untersuchte, die nach dem Infarkt aus anderen Gründen NSAR einnahmen [1]. Zu den kardiovaskulären Risiken durch die Einnahme unterschiedlicher NSAR schrieben wir bereits im letzten Heft von KVH aktuell *Pharmakotherapie* [2,3]. Jetzt ist erstmals der Nachweis einer signifikanten Gefährdung von KHK-Patienten nach Herzinfarkt durch NSAR nachgewiesen.

Die Autoren untersuchten in einer großen landesweiten Kohortenstudie in Dänemark alle 83.677 Patienten über 30 Jahre, die wegen eines erstmaligen Herzinfarktes zwischen 1997 und 2006 stationär behandelt worden waren und ermittelten durch Recherchen im zentralen dänischen Gesundheitsregister auch spätere Behandlungen mit NSAR und daraufhin folgende Reinfarkte beziehungsweise Todesfälle.

#### Ergebnisse:

Von der Gesamtzahl der erfassten 83.677 Patienten mit früherem Myocardinfarkt in Dänemark hatten 42,3 % späterhin ein NSAR erhalten. Es fanden sich unter ihnen insgesamt 35.257 Todesfälle beziehungsweise Reinfarkte. Mit der Einnahme von NSAR wurde innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 1997 bis 2006 eine signifikante Zunahme von Todesfällen oder Reinfarkten beobachtet bei einer ►

Hazard Ratio (HR) von 1,45; und einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) von 1,29 bis 1,62 zu Beginn der NSAR-Behandlung. Das Risiko blieb und verstärkte sich nach 90 Tagen der NSAR-Therapie: HR: 1,55; 95%-KI: 1,46-1,94.

Die Einnahme von Diclofenac durch einen früheren Herzinfarkt-Patienten für die kurze Dauer von nur 1 bis 7 Tagen war dabei mit dem höchsten Risiko eines Todesfalles oder Reinfarktes assoziiert (HR 3,26, 95%-KI 2,57-3,86).

Auch bei dieser Untersuchung fand sich Naproxen, wenn auch schlechter verträglich, jedoch mit einem leicht geringeren Risiko von Reinfarkt und Todesfolgen als Diclofenac. Aber auch bei Naproxen fand sich insgesamt ebenfalls ein erhöhtes Reinfarkt- und Todesrisiko.

Wenn ein NSAR unbedingt sein muss:

**Naproxen**

ist nicht risikolos, aber

**ungefährlicher als**

**Diclofenac**



### Schon wenige Tage NSAR-Behandlung steigern das Risiko

- Bereits eine kurzdauernde NSAR-Behandlung erhöht signifikant bei Herzinfarkt-patienten das Risiko, einen kardiovaskulären Todesfall oder einen Reinfarkt zu erleiden.
- Am deutlichsten war dieser gefährliche Effekt bei Herzinfarktpatienten bei Behandlungen mit Diclofenac nachzuweisen.
- Es sollten Patienten, die einen Herzinfarkt überstanden hatten, weder kurz- noch langdauernd eine Behandlung mit einem NSAR erhalten.
- Alle kardiovaskulären Risikopatienten (KHK-Patienten) sollten möglichst nicht mit NSAR behandelt werden [2,3].
- Das gilt besonders für ältere KHK-Patienten, die wegen ihrer Multimorbidität eine Multimedikation erhalten. Dabei kann die iatrogene Reinfarktgefahr durch eine unbedachte NSAR-Behandlung wegen arthrotischer Beschwerden leicht übersehen werden, denn gerade im Alter werden NSAR – auch durch Selbstmedikation – häufig unkritisch angewendet.
- Sollte trotz dieser Bedenken jedoch einmal eine NSAR-Therapie erforderlich werden, so sollte hierbei Naproxen (kurzdauernd und niedrig dosiert) angewendet werden. Zwar sind die Magenbeschwerden dabei etwas häufiger und auch die kardiovaskulären Gefahren eines Reinfarktes ebenfalls nachweisbar, diese zeigen sich aber deutlich seltener [4].

**Bedeutung  
für  
unsere  
Praxis**

#### Literatur:

- 1 Schjerning Olsen A M, Fosbøl E, Linhardsen J, et al.: Duration of Treatment With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Impact on Risk of Death and Recurrent Myocardial Infarction in Patients With Prior Myocardial Infarction: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 9. Mai 2011;123:2226-2235; circ.ahajournals.org oder DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004671
- 2 Ehrenthal K. Kardiovaskuläres Risiko diverser nichtsteroidaler Antirheumatika. Gibt es Unterschiede, die ich in der Praxis bedenken muss? *KVH aktuell Pharmakotherapie* 2011;16(2):16-17
- 3 Gysling E. Schmerzmittel-Probleme (Gastbeitrag aus *pharma-kritik* 2010;32(5)). *KVH aktuell Pharmakotherapie* 2011;16(2):17-20
- 4 Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086; doi:10.1136/bmj.c7086

Studien  
kritisch  
durchleuchtet

## Studie zu Eplerenon (Inspra®) bei Herzinsuffizienz NYHA II

### EMPHASIS: Nicht zuviel EMPATHIE!

Dr. med. Christian Albrecht

Vor Kurzem ist eine große und vielbeachtete Herzinsuffizienzstudie zur Therapie mit Eplerenone veröffentlicht worden [1]. Bei rund 2.700 Patienten über 55 Jahren wurde Eplerenon (ein Aldosteronantagonist) gegen Placebo getestet. Drei Viertel der Studienpatienten waren Männer mit hochgradig reduzierter linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF; im Mittel 26%), deren Herzinsuffizienz von den Autoren jedoch als NYHA II klassifiziert wurde (Stadium III und IV waren Ausschlusskriterien). Alle Patienten sollten darüber hinaus eine optimale sonstige Herzinsuffizienztherapie erhalten.

Im Ergebnis wurde der kardiovaskuläre Tod und die Hospitalisation um relativ 28% gesenkt (absolut um 7,6%), der CV-Tod immerhin um relativ 20%, absolut 3%. Relevante Hyperkaliämien traten bei 100 versus 50 Patienten auf, wurden also relativ um 100% gesteigert.

Auf den ersten Blick ein bahnbrechendes Ergebnis, das sich in einer Reihe mit den großen Aldosteronantagonistenstudien RALES (mit Spironolacton, [2]) und EPHEsus (mit Eplerenon, jeweils bei NYHA III-IV, [3]), sehen lässt. **Bei genauer Betrachtung gibt es aber kritische Anmerkungen:**

- Warum wurde nicht das wesentlich billigere Spironolacton getestet? Für die erste große derartige Studie (RALES) war dieses Medikament doch noch gut genug? RALES hatte nahezu die gleichen Ergebnisse wie EPHEsus (nämlich beide ähnlich überraschend gute Resultate für das Prinzip des Aldosteronantagonismus), so dass anzunehmen ist, dass die jetzige EMPHASIS-Studie auch mit Spironolacton erfolgreich gewesen wäre. Auch fehlen Daten eines direkten Vergleichs beider Substanzen bezüglich deren häufigster Nebenwirkung, der Hyperkaliämie.
- Patienten mit einer LVEF von 26% sind schwer herzinsuffizient, die Pumpleistung ist massiv eingeschränkt. Wie solche Patienten in die NYHA-Klasse II eingestuft werden konnten, ist rätselhaft.
- Eine optimale Basis-Herzinsuffizienzmedikation war angestrebt – wurde aber nicht realisiert: nur 78% der Patienten nahmen ACE-Hemmer – hätte es vielleicht noch mehr Hyperkaliämien gegeben, wenn das mehr gewesen wären? Nur 85% der Patienten nahmen  $\beta$ -Blocker. Beide Werte sind für Studienbedingungen ziemlich gering.

**Bedeutung  
für  
unsere  
Praxis**

### Therapie mit Spironolacton beginnen

- Aldosteronantagonismus ist ein evidenzbasiertes hochwirksames Prinzip bei Herzinsuffizienzpatienten, insbesondere bei solchen mit hochgradig reduzierter Herzleistung.
- Die NYHA-Klassifizierung sollte bei der Entscheidung für einen Aldosteronantagonisten eine eher untergeordnete Rolle spielen – im Gegensatz zur Funktion des linken Ventrikels: Klare Indikation **für** Aldosteronantagonisten bei Auswurfraction unter 35%!
- Regelmäßige Kontrollen von Kreatinin und Kalium sind unerlässlich. **Besonders bei** Komedikation vor allem mit NSAR (akutes Nierenversagen droht!)
- Spironolacton ist nach meiner Einschätzung aufgrund der RALES-Daten dem Eplerenone ebenbürtig – aber 30-mal billiger. Entwickelt sich bei Männern unter Spironolacton eine Gynäkomastie, kann auf Eplerenon gewechselt werden.

#### Literatur:

- 1 EMPHASIS: Zannad F. Eur J Heart Fail. 2010;12, 617-22
- 2 RALES: Pitt B, NEJM 1999; 341:709-717
- 3 EPHEsus: Pitt B, NEJM 2003; 348: 1309-1321

## Compliance, Non-Akzeptanz, Non-Persistenz ...

# Was genau ist das eigentlich?

Dr. med. Günter Hopf

Kurze  
Meldung

Die Bedeutung von Begriffen in der Medizin unterliegt oft einem zeitlichen Wandel und in unterschiedlichen Veröffentlichungen wird der gleiche Sachverhalt bisweilen mit verschiedenen Namen belegt. Nachfolgend der Versuch einer Definition miteinander verbundener Begriffe für das individuelle Verhalten von Patienten gegenüber den Empfehlungen des Arztes zu einer für erforderlich gehaltenen Arzneimitteltherapie:

**Adhärenz:** Gilt anstelle des Begriffes „Compliance“, der aus der Zeit paternalistischer Arzt-Patienten-Beziehungen stammt, als Oberbegriff, kann mit „Therapietreue“ gleichgesetzt werden.

**Non-Compliance:** Einnahme eines Medikamentes nicht wie empfohlen (z.B. unregelmäßig aus Vergesslichkeit, falsche Einnahmeweise, bewusstes Auslassen als sog. Arzneimittel-Ferien, sogenannte Weißkittelcompliance: Einnahme nur kurz vor oder nach einem Arztbesuch).

**Non-Akzeptanz:** Nicht-Einlösen einer Verordnung in einer Apotheke, das Rezeptblatt wird weggeworfen.

**Non-Persistenz:** Abbruch der Tabletteneinnahme nach einiger Zeit aus unterschiedlichen Gründen (z.B. Unverträglichkeit, Krankheitssymptome verschwunden), ohne Rücksprache mit dem verordnenden Arzt.

**Konkordanz:** Vertrauensverhältnis zwischen Patient und Arzt (oder Apotheker) mit betonter aktiver Rolle des Patienten, d.h. gemeinsam getroffene Therapieentscheidungen. Unzureichende Umsetzung durch den Patienten bei vorheriger Übereinstimmung kann auf eine mangelhafte Kommunikation deuten.

Quelle: Ärztezeitung/Apotheker plus Nr. 9 vom 15.05.09, S. 5 (modifiziert)

## Dronedaron bei Vorhofflimmern: Was bringt die Substanz wirklich?

Dr. med. Christian Albrecht

Einerseits atmeten alle – Ärzte und Patienten – in 2010 auf, als endlich eine Substanz auf den Markt zu kommen schien, die die Vorteile des Amiodaron bei Vorhofflimmern ohne dessen potenziell gravierende Nebenwirkungen haben sollte. Zudem gab es evidenzbasiert (Klasse Ib-Empfehlung) damit eine Substanz, die erstmals medikamentös die Prognose bezüglich Mortalität und Apoplexhäufigkeit bei Vorhofflimmern verbessern sollte. Seitdem ist Dronedaron Leitsubstanz in der medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns in den europäischen und amerikanischen Leitlinien.

Andererseits hat die praktische Anwendung gezeigt, dass die Substanz lange nicht so effektiv im Wiederherstellen und beim Erhalten des Sinusrhythmus ist und zudem schwere Leberschäden machen kann, die ein sorgfältiges Labormonitoring und eine entsprechende Aufklärung der Patienten erforderlich machen. Dazu verschickte der Hersteller eigens einen Rote-Hand-Brief.

Letzteres wiederum kann man allerdings auch wieder relativieren: Auch unter Amiodaron kommt es nicht selten zu Leberfunktionsstörungen und bei insgesamt 180.000 Anwendungen von Dronedaron bisher kam es insgesamt (nur?) zwei Mal zu einem fatalen Leberversagen.

**Was meinen Sie?** Ist Dronedaron „wichtig“? Ist es überflüssig? Gefährlich? Schreiben Sie Ihre Meinung an die KVH-aktuell-Redaktion unter folgender Adresse:

Kassenärztliche Vereinigung Hessen  
Abteilung Kommunikation, Frau Cornelia Kur  
Georg-Voigt-Straße 15  
60325 Frankfurt  
oder Fax 069 / 79502 501 oder E-Mail [cornelia.kur@kvhessen.de](mailto:cornelia.kur@kvhessen.de)

Der  
Gastbeitrag

## Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus renoviert Blutdruck- und HbA<sub>1c</sub>-Einstellung nicht mehr so streng, individuelle Therapieziele

### Das Ziel einer extrem strengen Blutdruckeinstellung wurde verlassen

Eine der entscheidenden Neuerungen in der NVL (Nationalen Versorgungsleitlinie) Diabetes mellitus ist die Liberalisierung der Therapieziele. Erstmals werden die - international bereits 2009 angehobenen Blutdruckziele – auch in deutschen Leitlinien umgesetzt. Die ehemalige Forderung, Diabetiker besonders streng einzustellen, ist verlassen worden. Diabetiker sollen, wie andere auch, möglichst einen systolischen Blutdruck unter 140mm Hg und einen diastolischen Blutdruck von 80mm Hg haben. Individuelle Ziele sind aber notwendig. Wie die Blutdrucksenkung zu erreichen ist, bleibt weiterhin umstritten. Auch ein HTA\*-Bericht, „Diabetesneuentstehung unter antihypertensiver Therapie“ von Grimm et al. hat die Diskussion neu entfacht. Die HTA\*-Berichte sind in der DAHTA\*-Datenbank beim DIMDI bzw. im HTA-Journal bei German Medical Science (GMS) kostenfrei als Volltext abrufbar: [www.egms.de/static/pdf/journals/hta/2010-6/hta000081.pdf](http://www.egms.de/static/pdf/journals/hta/2010-6/hta000081.pdf)

Letztlich bleiben ACE-Hemmer Empfehlung der ersten Wahl, wenn auch der interessierte Leser in Wirklichkeit keine guten Daten findet, die die bevorzugte Nutzung dieser Medikamentengruppe rechtfertigt. Die effektive Blutdrucksenkung ist wichtig und Begleiterkrankungen geben die Wahl des Ersttherapeutikums vor. Beste Evidenz für die Wahl des Diuretikums Chlortalidon bietet weiterhin die Meilensteinstudie ALLHAT. Das hierzulande häufiger eingesetzte HCT ist gerade in einer Metaanalyse zumindest in der häufig eingesetzten Niedrigdosierung erneut in Frage gestellt worden durch den Artikel von Franz et al. aus dem JACC 2011/5: Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide as Evaluated by Ambulatory Blood Pressure Monitoring; A Meta-Analysis of Randomized Trials. Da das Original auch als PDF 5MB umfasst, sei hier nur auf den Abstract verwiesen: <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/abstract/57/5/590>

### Neu: Einführung eines Zielkorridors von 6,5-7,5% für den HbA<sub>1c</sub>-Wert

Neu ist auch die Einführung des HbA<sub>1c</sub>-Therapiezielkorridors von 6,5-7,5mg% in der NV-Leitlinie „Nephropathie“ und die erstmals zu lesende Forderung, einen zu niedrigen HbA<sub>1c</sub> über den Wert von 7,0mg% bei Patienten mit Diabetes und Herzkrankungen auf jeden Fall **anzuheben** (siehe auch ZFA 1/2011). Diese Forderung, die sich zunächst aus den ineffektiven bzw. gefährlichen Blutzucker-Senkungen als Schlussfolgerungen der großen Studien VADT, ADVANCE und ACCORD begründete, findet sich auch in neueren Beobachtungsstudien bestätigt. Dass die übertriebene Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes auch unabhängig von Hypoglykämien vielleicht sogar langfristig schaden könnte, lehrt die aktuellste Veröffentlichung der ACCORD-Publikation (hier effektive Senkung auf 6,4%), in der am offiziellen Studienende auch 17 Monate nach Beendigung der „Intensivierung“ immer noch eine Übersterblichkeit zu verzeichnen ist. (Gerstein et al. for the ACCORD Study Group, Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes; NEJM 2011; 364: 818-28.)

### Individuelle Therapieziele

„Den vorhandenen Daten kann derzeit kein definitiver HbA<sub>1c</sub>-Schwellenwert für die Betreuung aller Typ-2-Diabetiker entnommen werden. Eine Individualisierung ►

\* Die DAHTA-Datenbank enthält die in Deutschland erstellten HTA-Berichte der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des DIMDI (DAHTA des DIMDI) sowie anderer Institutionen im deutschen Gesundheitswesen wie der Bundesärztekammer oder den Bundesausschüssen.



der Therapie ist demnach unumgänglich, insbesondere bei älteren und kränkeren Typ-2-Diabetikern“ schrieb schon B. Richter in seiner Metaanalyse 2009. Der frei verfügbare ZFA-Artikel ist damit aktueller denn je: Metabolische Kontrolle beim Diabetes mellitus Typ 2 – alles unter oder außer Kontrolle? (ZFA 2010; 86: 14-18)

## Neues zum Metformin

Spannend ist die steigende Wertschätzung des Metformins. Werden innerhalb von Studien die strengen Kreatiningrenzwerte schon länger verlassen und war zuletzt nachgewiesen worden, dass Metformin auch nicht häufiger Lactatacidosen verursacht als andere Antihyperglykämika, so ist nun eine weitere Studie von Evanserschienen, die auch bei Herzinsuffizienz unter enger Kontrolle einen Vorteil für Metformin sieht. Evans et al.: Effect of Metformin on Mortality in Patients With Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus; Am J Cardiol 2010;106:1006 -1010. Eine Beobachtung, die englische Hausärzte schon 2009 gemacht haben:  
<http://care.diabetesjournals.org/content/33/6/1213.long> (Text frei lesbar).

## Die Beschlüsse des G-BA zu den Glitazonen, Gliptinen und Gliniden

„Glitazone sind jetzt keine GKV-Leistung mehr. Das Bundesgesundheitsministerium hat als Aufsichtsbehörde den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) genehmigt, wonach Pioglitazon und Rosiglitazon zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 als Kassenleistung ausgeschlossen worden sind. Der Beschluss des G-BA war am 18. November 2010 im Bundesanzeiger veröffentlicht worden. Er trat am 1. April 2011 in Kraft. Spätestens ab diesem Zeitpunkt dürfen die betroffenen Arzneimittel nicht mehr auf Kassenrezept verordnet werden. Zur Erinnerung: Das Bundesgesundheitsministerium hatte Anfang November dem Beschluss des G-BA zum Ausschluss der Verordnungsfähigkeit der Glitazone zugestimmt, dieser Beschluss tritt nun zum 2. Quartal 2011 in Kraft. Als Gründe für seinen Beschluss nannte der GBA, dass es für Glitazone keine Belege für einen Zusatznutzen, aber eine Reihe von Belegen und Hinweisen für schwer wiegende schädliche Wirkungen gebe, etwa ein erhöhtes Frakturrisiko bei Frauen und ein gesteigertes Herzinsuffizienzrisiko. Demgegenüber stehen die Studienergebnisse zu Gliptinen, die über Zeiträume von zwei Jahren weder Hinweise noch Belege für ein relevantes Schädigungspotenzial ergeben haben. Besonders betont werden müssen zudem ihre Vorteile der Gewichtsneutralität und der glukoseabhängigen Wirkung.“

So weit die *Ärzte Zeitung* vom 15.02.2011. Aber wer benötigt ein Medikament, dessen einziger Vorteil die Abwesenheit von Nebenwirkungen zu sein scheint?

„Im Hinblick auf den Verordnungsausschluss der Glinide hat das Bundesgesundheitsministerium (BMG) den G-BA zu einer weiteren Stellungnahme aufgefordert. Nach Auffassung des Ministeriums müssen noch hinreichende Belege vorgelegt werden, dass die Verordnung von Gliniden unter Berücksichtigung der neuen Rechtslage des AMNOG tatsächlich unzweckmäßig sei“. (MMW 12/2010) Kein Kommentar, die schlimmsten Befürchtungen zum AMNOG scheinen bereits Realität geworden zu sein!

## Neues Kriterium zur Diabetesdiagnose: das HbA<sub>1c</sub>

Die WHO hat im März diesen Jahres erstmals wieder die Diagnosekriterien für den Diabetes mellitus Typ 2 verändert und eine Bestätigung der Diagnose auch mit einem HbA<sub>1c</sub> ab 6,5% anerkannt: <http://www.who.int/diabetes/publications/> ►

report-hba1c\_2011.pdf. Anders als die amerikanische und auch die deutsche diabetologische Fachgesellschaft sieht sie aber keinen Anlass, bei Werten knapp darunter weitere Glykämie-Diagnostik zu veranlassen, auch wenn ein HbA<sub>1c</sub>-Grenzbereich natürlich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unterstreichen kann. Die DEGAM schließt sich dieser Empfehlung an und wird in Kürze ein eigenes Positionspapier zur Nutzung des HbA<sub>1c</sub> und des OGTT (oraler Glukose-Toleranztest) zur Diabetesdiagnose veröffentlichen.

*Dr. med. Til Uebel, DEGAM*

*Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin*

**Nachdruck aus DEGAM aktuell 4/2011 mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM).**

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wurde 1966 gegründet. Zweck der Gesellschaft ist die Förderung der Allgemeinmedizin in Praxis und Wissenschaft. Die DEGAM ist Ansprechpartner für alle Institutionen bei Fragen der wissenschaftlichen Entwicklung der Allgemeinmedizin an den Hochschulen, der Fort- und Weiterbildung sowie des Qualitätsmanagements. Sie ist mit Unterstützung der hausärztlichen Leitliniengruppe Hessen für die Entwicklung „Hausärztlicher Leitlinien“ verantwortlich. Die Gesellschaft hat derzeit 3.965 Mitglieder. Website: [www.degam.de](http://www.degam.de)

**Brief an die  
Redaktion**

## Weitermachen und Niveau halten!

Bei der leider allzu häufigen Kritik an der Kassenärztlichen Vereinigung, insbesondere was die Abrechnungssituation angeht, ist es mir ein Anliegen, auch einmal etwas Positives rückzumelden. Ihre Zeitschrift ist das beste, kompetenteste und vor allem alltagsrelevanteste Blatt, das aus der Fülle von täglich im Briefkasten erscheinenden Zeitschriften herausragt. Sie verstehen es fast immer, die wichtigen und z.T. auch heiklen pharmakologischen Themen jederzeit didaktisch hochwertig und hinreichend komprimiert darzulegen, so dass ich mir als praktisch tätigem Internist mit akzeptablem Zeitaufwand stets ein abgerundetes Bild von den aktuellen Trends und auch Problemen moderner Pharmakotherapie machen kann.

Dafür meinen herzlichen Dank, ich hoffe, dass Sie dieses Niveau langfristig halten können und freue mich schon auf die nächste Ausgabe.

*Dr. med. A. Thonke, Kelkheim*

**Anmerkung der Redaktion:** Vielen Dank für dieses Lob, das wir natürlich gerne lesen. Wir versprechen, dass wir uns auch weiterhin anstrengen werden. Allerdings sind uns nicht nur positive Rückmeldungen, sondern auch kritische Briefe willkommen, denn daraus können wir nur lernen und sie können Anstoß zu kontroversen und wichtigen Diskussionen geben. Falls Ihnen etwas zu den Themen der Pharmakotherapie auf dem Herzen liegt, **dann schreiben Sie** (gleichgültig, welcher KV Sie angehören) an:

Kassenärztliche Vereinigung Hessen  
Abteilung Kommunikation, Frau Cornelia Kur  
Georg-Voigt-Straße 15  
60325 Frankfurt  
oder Fax 069 / 79502 501 oder E-Mail [info@kvhessen.de](mailto:info@kvhessen.de)

## US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA rät von hochdosiertem Simvastatin mit 80 mg täglich ab

Der  
Gastbeitrag

Nachdruck aus  
blitz-a-t 2011  
mit freundlicher  
Genehmigung der  
Redaktion und des  
Verlages des arznei-  
telegramm.

Aufgrund des erhöhten Risikos für Muskelschädigungen schränkt die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA die Anwendung von hochdosiertem Simvastatin (80 mg täglich; ZOCOR FORTE XL, Generika) ein: Die hohe Dosierung soll nur noch von Patienten eingenommen werden, die diese Behandlung ohne Zeichen einer Myopathie bereits mindestens zwölf Monate durchführen. Von einer Neueinstellung auf die hohe Dosierung oder Erhöhung der Tagesmenge auf die Hochdosis rät die Arzneimittelbehörde ab [1].

Hintergrund der Empfehlung ist eine behördliche Auswertung der SEARCH\*-Studie. In dieser Untersuchung nehmen mehr als 12.000 Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte 80 mg oder 20 mg Simvastatin täglich ein. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von knapp sieben Jahren ist zwar kein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt (schwere vaskuläre Ereignisse: 80 mg: 24,5%, Simvastatin 20 mg: 25,7%) nachweisbar. Deutlich mehr Patienten entwickeln jedoch in der Hochdosisgruppe eine muskuläre Schädigung. So kommt es bei 52 Patienten (0,9%) zu einer nach Studienkriterien definierten Myopathie\*\*, hingegen nur bei einem Patienten (0,02%) unter 20 mg täglich. Auch die Zahl von Rhabdomyolysen ist unter Hochdosis höher: 22 Patienten (0,4%) versus 0. Die Zahlen unterscheiden sich wegen unterschiedlicher Definitionen\*\* auffällig von denen der Originalpublikation [2], in der lediglich von insgesamt 7 (0,1%) Rhabdomyolysen unter 80 mg täglich berichtet wird.

Die Empfehlung der Behörde, die Behandlung von Patienten, die die Hochdosis bereits ein Jahr lang problemlos vertragen haben, fortführen zu lassen, wird damit begründet, dass das Risiko für Myopathien in den ersten zwölf Monaten deutlich höher ist als zu späteren Zeitpunkten.

Wir raten ohnehin von einer Hochdosistherapie mit Simvastatin ab, die vor allem im Rahmen eines Titrationsschemas zur Anwendung kommt, um umstrittene LDL-Zielwerte zu erreichen. Während der Effekt für eine fixe Standarddosierung mit 40 mg Simvastatin täglich ohne Anpassung der Dosierung nach Laborwerten gut gesichert erscheint, ist für eine Hochtitrierung in Abhängigkeit vom LDL kein Nutzen aus Endpunktstudien belegt (a-t 2011; **42**: 28-9).

In Deutschland wurden im Jahr 2010 mehr als 500.000 Packungen mit 80 mg Simvastatin verkauft, davon knapp drei Viertel in der größtmöglichen Abpackung mit 100 Tabletten.

### Literatur:

- 1 FDA: Drug Safety Communication; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
- 2 SEARCH Collaborative Group: Lancet 2010; 376: 1658 – 69

\* SEARCH = Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine

\*\* Als Myopathie wird ein Anstieg der Kreatinkinase (CK) mindestens auf das 10-Fache plus Muskelsymptome definiert.

Die FDA definiert Rhabdomyolyse als Anstieg der CK auf mindestens das 40-Fache, verbunden mit Muskelsymptomen, während in der Originalpublikation das Auftreten von Endorganschädigungen verlangt wird.

(Weitere Informationen und die Möglichkeit des Abonnements unter [www.arznei-telegramm.de](http://www.arznei-telegramm.de))

Kritische  
Analyse**DAXAS® (Roflumilast) in der COPD-Therapie****Wirklich ein Fortschritt?***Dr. med. Wolfgang LangHeinrich*

Bei schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit Exazerbationen wird nach den Leitlinien, beispielsweise der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD, die Dauertherapie mit inhalativen Glukokortikoiden empfohlen. Hierunter wird gegenüber der alleinigen Therapie mit Bronchodilatoren die FEV<sub>1</sub> verbessert, die Exazerbationsrate reduziert [1] und gegenüber Placebo die Sterblichkeit gesenkt [2,3]. Allerdings erhöht die Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden das Pneumonierisiko bei COPD-Patienten.

Seit August 2010 ist DAXAS® (Roflumilast) zur Behandlung von Patienten mit schwerer COPD – FEV<sub>1</sub> unter 50%, häufigen Exazerbationen und im Vordergrund stehenden Symptomen einer chronischen Bronchitis – zur Therapie der COPD zugelassen [4,5].

DAXAS® (Roflumilast) ist ein antientzündlich wirkender Phosphodiesterase-4-Hemmer, der keine akuten bronchodilatatorischen Effekte hat. In den zwei für die Zulassung entscheidenden Studien wurden Patienten aufgenommen, deren FEV<sub>1</sub> unter bronchodilatatorischer Therapie weniger als 50% des Solls erreichte. Weitere Einschlusskriterien waren chronische Bronchitis und mindestens eine Exazerbation im vorherigen Jahr sowie ein Alter über 40 Jahre. Die Patienten erhielten entweder 500 µg Roflumilast/Tag oder Placebo über 52 Wochen. Die vorbestehende Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika wurde beibehalten, eine Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden oder Tiotropium war nicht zulässig, obwohl dieses für die schwerkranken Patienten Standardtherapie ist [6,7].

Primäre Endpunkte waren die Veränderung der FEV<sub>1</sub> sowie die Anzahl der Exazerbationen.

Unter DAXAS® (Roflumilast) kam es zu einer signifikanten Verbesserung der FEV<sub>1</sub> im Vergleich zu Placebo. Die mittlere Differenz betrug 48 ml. Die mittlere Rate der COPD-Exazerbationen unter Roflumilast lag bei 1,14, unter Placebo bei 1,37, was einer relativen Risikoreduktion (RR) von 0,83 entspricht. Die Sterblichkeit in der Roflumilast-Gruppe und der Placebogruppe war gleich.

In vier weiteren Studien mit anderen Einschlusskriterien (u. a. Patienten mit moderater COPD ohne chronische Bronchitis) führte Roflumilast im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der FEV<sub>1</sub>, nicht aber der Exazerbationsraten [8,9].

Unter Roflumilast brechen mehr Patienten die Therapie wegen unerwünschter Effekte ab, als unter Placebo. Häufige Nebenwirkungen sind neben Magen-Darm-Beschwerden (Durchfall, Übelkeit) eine Gewichtsabnahme, die auch bei Patienten ohne Durchfall und Übelkeit auftreten kann. Weiterhin Schlafstörungen und Kopfschmerzen. Gelegentlich treten Angstzustände, Tremor, Schwindel und offensichtlich eine erhöhte Suizidgefährdung auf. Nach Vorgaben der europäischen Arzneimittelbehörde EMA [8] sollen die Roflumilast-verordnenden Ärzte über spezielles Schulungsmaterial sowie die Patienten über eine Informationskarte bezüglich der möglichen Suizidgefährdung informiert werden.

Ungeklärt ist noch das karzinogene Risiko der Roflumilast-Therapie. Im Tierversuch sind Karzinome der Nasenhöhle aufgetreten [6,10] und in klinischen Studien fanden sich tendenziell auch häufiger Malignome als unter Placebo [10,11].

**Unser Fazit:** Wegen des fehlenden Vergleiches mit der Standardtherapie – in allen Studien wurde den Patienten die leitliniengestützte Standardtherapie der ►

schweren COPD vorenthalten – und den zum Teil gravierenden Nebenwirkungen sowie der relativ schlechten Verträglichkeit und der Sicherheitsbedenken ist DAXAS® (Roflumilast) unserer Ansicht nach kein Fortschritt bei der Behandlung der schweren COPD.

Weitere Studien mit Vergleich zur Standardtherapie, Verträglichkeit und Langzeitwirkung sowie Abklärung des möglichen karzinogenen Risikos sind erforderlich.

<b>Kosten</b> (zusätzlich zur bronchodilatatorischen Therapie)	
Daxas® 500 µg Filmtabletten 90 Stück	169,71 Euro
Jahrestherapiekosten	688,27 Euro
Stand: Lauertaxe 1.05.2011	

#### Literatur:

- 1 Bundesärztekammer et al.: Nationale Versorgungsleitlinie COPD, Stand Febr. 2010  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl\\_copd\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf)
- 2 WILT, T.J. et al.: Ann. Intern. Med. 2007; 147: 639-53
- 3 NANNINI, L.J. et al.: Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Stand Aug. 2007; Zugriff Aug. 2010
- 4 Neue Arzneimittel-Information der Deutschen Ärzteschaft (AKdÄ), Dezember 2010
- 5 arznei-telegramm 8/10, a-t 2010; 41: 78-80
- 6 FDA: Briefing Document Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee Meeting, 7. April 2010;  
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM207377.pdf>
- 7 CALVERLEY, P.M. et al.: Lancet 2009; 374: 685-94
- 8 EMA: Europ. Beurteilungsbericht DAXAS, Stand Apr. 2010;  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001179/WC500095213.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001179/WC500095213.pdf)
- 9 FABBRI, L.M. et al.: Lancet 2009; 374: 695-703
- 10 FDA: Transcript Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee Meeting, 7. April 2010;  
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-Allergy-DrugsAdvisoryCommittee/UCM212606.pdf>
- 11 CALVERLEY, P.M. et al.: N. Engl. J. Med. 2007; 356: 775-89

## Wie nützlich ist Ezetimib (Ezetrol®, Inegy®)?

Kritische  
Analyse

*Dr. med. Wolfgang LangHeinrich*

Die Monotherapie mit Ezetimib (Ezetrol®) ist begleitend zur Diät zugelassen bei Patienten mit

- primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird
- homozygoter familiärer Sitosterinämie

Ezetimib in Kombination mit einem Statin (Inegy®) ist begleitend zur Diät zugelassen bei Patienten mit

- primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht
- homozygoter familiärer Cholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. ▶

Im Therapiehinweis zu Ezetimib [1] weist der G-BA darauf hin, dass **Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, nicht vorliegen**. In den Angaben zur Indikation (Rote Liste, Gelbe Liste Pharmindex) wird für Inegy® darauf hingewiesen, dass Simvastatin (20 bis 40 mg) die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert, die Studien für Inegy® bzw. Ezetimib hierzu noch nicht abgeschlossen sind.

Die Hypercholesterinämie ist ein wichtiger Faktor, dennoch wurde in Anbetracht der großen Zahl an entsprechenden klinischen Studien nur in wenigen Studien in der Sekundärprävention eine signifikante Reduktion harter klinischer Endpunkte gezeigt. Ein klinisch relevanter Nutzen besteht nur bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko (zu erwartende Ereignisrate über 20% in 10 Jahren auf Grundlage von Risikokalkulatoren bzw. bei bereits bestehender vaskulärer Erkrankungen wie KHK, zerebrovaskuläre Erkrankung, pAVK). Wie oben erwähnt wurde gezeigt, dass Simvastatin in der Dosierung 20 bis 40 mg allein die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert.

**Für Ezetimib allein und in Kombination liegen keine Studien vor, die harte Endpunkte erfassen.**

Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie (Ezetrol®) zur Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkung). Die Kombination bleibt den Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben. **Für eine wirtschaftliche Verordnung des Kombinationspräparates Inegy® ist zu fordern, dass bei den Patienten**

- eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt, oder
- eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote Hypercholesterinämie vorliegt, oder
- das Therapieziel die Vermeidung einer LDL-Apherese ist, oder
- eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.

Im April hat das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) bezüglich des Einsatzes von Ezetimib bei Hypercholesterinämie einen Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) vorgelegt.

Die **Fragestellung** war die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder zu anderen Lipidsenkern, sowie zu nicht medikamentösen Behandlungsformen bei Patienten mit Hypercholesterinämie hinsichtlich **patientenrelevanter Endpunkte**.

Auf Basis einer systematischen Literaturrecherche flossen die ENHANCE-Studie (Therapie der Hypercholesterinämie mit Statinen bei zusätzlicher Gabe von Ezetimib im Vergleich zu Placebo [2]), sowie die ARBITER-6-HALTS-Studie (Vergleich Ezetimib mit Nikotinsäure bei zusätzlicher Statingabe [3]) in die Beurteilung der Gesamtmortalität und vaskulären Mortalität, vaskulärer Morbidität, sowie dem kombinierten Endpunkt aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität ein. Relevante Studien zu einer Ezetimibmonotherapie lagen nicht vor.

**Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität:** Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ezetimib und Placebo bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe für die Zielgrößengesamtmortalität und vaskuläre Mortalität. Beim Vergleich von Ezetimib mit Nikotinsäure bei zusätzlicher Statingabe ergab sich bei der Zielgröße Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Ezetimib. ►

**Vaskuläre Morbidität:** Hier fand sich ebenfalls beim Vergleich von Ezetimib mit Placebo bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe kein statistisch signifikanter Unterschied für die erhobenen vaskulären und kardialen Ereignisse Myokardinfarkt, Revaskularisierungen, Schlaganfälle. Das Gleiche gilt für die kardiovaskuläre Morbidität beim Vergleich von Ezetimib mit Nikotinsäure.

**Kombinierte Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität:** Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo bei jeweils zusätzlicher Statingabe zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede für die kombinierten Endpunkte bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand und koronarer Revaskularisierung.


Beim Vergleich von Ezetimib mit Nikotinsäure erlitten mehr Patienten aus der Ezetimibgruppe als aus der Nikotinsäuregruppe ein Ereignis des kombinierten Endpunktes Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung, Myokardinfarkt, myokardialer Revaskularisierung und Krankenhauseinweisung wegen eines akuten Koronarsyndroms.

#### Zusammenfassend ergibt sich für

- die Zielgröße Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität,
  - die Zielgröße vaskuläre Morbidität und
  - die Zielgröße harter Endpunkt aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität
- weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nikotinsäure.**

Unter Berücksichtigung des Therapiehinweises des G-BA zur Ezetimibtherapie ist das hohe Verordnungsvolumen dieser sehr teuren Arzneimitteltherapie nicht nachvollziehbar und muss in vielen Fällen als unwirtschaftlich angesehen werden.

Hohes  
Verordnungsvolumen  
ist nicht plausibel.



<b>Kosten</b>	
20 mg Simvastatin-Generikum (1A Pharma) N3	14,70 €
40 mg Simvastatin-Generikum (1A Pharma) N3	30,70 €
10 mg Ezetrol® N3	192,05 €
Inegy® 10/20 N3	203,09 €
Inegy® 10/40 N3	235,82 €
Stand: Lauertaxe 15.06.2011	

#### Literatur:

- 1 Therapiehinweis des G-BA zu Ezetimib vom 24.03.2010 BAnZ.2010 Nr. 45
- 2 ENHANCE-Studie im Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG) „Ezetimib bei Hypercholesterinämie“
- 3 ARBITER-6-HALTS-Studie im Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG) „Ezetimib bei Hypercholesterinämie“

Sicherer  
verordnen

Dr. med.  
Günter Hopf

## Paracetamol: neue Risikoeinschätzung?

Paracetamol (Ben-u-ron®, viele Generika) hat wie jeder Arzneistoff auch seine spezifischen UAW. Bekannt ist vor allem seine Hepatotoxizität (ab circa 7,5 g/d bei Erwachsenen), weniger bekannt sind Blutdruckerhöhung, die Gefahr von Herzinfarkten, intestinalen Blutungen (insbesondere in Kombination mit ASS) oder Asthmaanfällen. Die Ergebnisse epidemiologischer Studien bei Schwangeren deuten auf einen möglichen Hodenhochstand männlicher Foeten und ein späteres erhöhtes Asthmarisiko bei Kindern. Die bekannten UAW treten vor allem bei hohen Dosierungen oder Überdosierungen und bei langfristiger Einnahme auf. Nicht zu unterschätzen ist auch die kombinierte Paracetamolaufnahme von sog. Heißgetränken bei Erkältungskrankheiten und von Analgetika. Die freiverkäufliche Packungsgröße von bis zu 10 g Paracetamol scheint zu hoch zu liegen und die epidemiologischen Daten bei Schwangeren sind noch zu verifizieren. Außer dem generellen Hinweis, dass Arzneimittel (auch freiverkäufliche) zurückhaltend und überlegt eingenommen werden sollten, scheinen übertriebene Warnungen nach derzeitigem Erkenntnisstand nicht begründet zu sein.

Quelle: Dtsch.Apo.Ztg. 2010; 150: 5646, 5768, 5811

### Zur Ergänzung ein immer noch aktueller Beitrag aus KVH aktuell Nr. 3/2008: Auf die Gesamtdosis kommt es an

Das Nebenwirkungsprofil von **Paracetamol** ist günstiger als das der NSAR. Gefährlich kann allerdings die Überdosierung werden – hier drohen Leberschäden. Dies ist insofern wichtig, als Paracetamol in vielen frei verkäuflichen Präparaten enthalten ist, die Patienten sich zusätzlich besorgen und einnehmen können und denen man nicht auf Anhieb ansieht, dass sie Paracetamol enthalten. Darüber muss man ggf. mit den Patienten sprechen. Die empfohlene **maximale Tagesdosis** (verteilt auf vier Einzeldosen), die Apotheker beim Kauf Paracetamol-haltiger Präparate empfehlen (sollten), **liegt für Jugendliche und Erwachsene bei 4000 mg**. Die Dosen für Kinder orientieren sich an Alter bzw. Gewicht:

Säuglinge (bis 6 Monate / bis 7 kg KG)	max. 375 mg/d (Suppositorien) max. 350 mg/d (Saft)
Säuglinge (bis 12 Monate / bis 10 kg KG)	max. 500 mg/d
Kinder (bis 3 Jahre / bis 15 kg KG)	max. 750 mg/d
Kinder (bis 6 Jahre / bis 22 kg KG)	max. 1000 mg/d
Kinder (bis 9 Jahre / bis 30 kg KG)	max. 1500 mg/d
Kinder (bis 12 Jahre / bis 40 kg KG)	max. 2000 mg/d max. 1500 mg/d (Suppositorien)

## Ständiger Schwindel bei älteren Menschen

Schwindelgefühle treten in der allgemeinärztlichen Praxis bei älteren Menschen häufig auf. In einer neuen Studie wurde nach den Ursachen gesucht, wobei – wenig überraschend – bei 62 % der Patienten zwei oder noch mehr Gründe zu den Beschwerden beitrugen. Im Einzelnen standen kardiovaskuläre Erkrankungen wie Präsynkopen zu 57 % an erster Stelle, gefolgt von vestibulären (14 %) und psychiatrischen Erkrankungen (10 %).

Jedoch auch die Einnahme von Medikamenten trug nicht unwesentlich zu ►



ständigen Schwindelgefühlen bei (23 % der Patienten). An den ersten Stellen standen Herz-Kreislauf-wirksame Medikamente: Diuretika, Betablocker, Kalzium-antagonisten, ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten. Dann erst folgten Anxiolytika/Hypnotika, Nitrate, Hypoglykämika und Antidepressiva. Die Autoren stellten fest, dass neben Psychotherapie, Physiotherapie oder augenärztlichen Untersuchungen eine Korrektur der verordneten Medikamentengabe nicht unwesentlich zu einer Verringerung der Symptomatik führen kann.

Quelle: Ann Fam Med. 2010; 8(3):196-205



**Dr. med.  
Günter Hopf**

Details zu diesem Thema finden Sie in **KVH aktuell** Nr. 4/2010

## Protonenpumpenhemmer: Less is more

In einem Editorial werden Arzneimittelgruppen aufgezählt, bei denen eine Indikationsausweitung eher Schaden als Nutzen anrichtet, z.B. hormonelle postmenopausale Therapie bei asymptomatischen Frauen oder Antidepressiva bei leichten Depressionen. Das Beispiel der Protonenpumpenhemmer (PPI) wird in mehreren Artikeln näher beleuchtet: Ein erheblicher Fortschritt in der Therapie von Ulzera verkehrt sich aufgrund erheblicher unerwünschter Wirkungen (UAW) in das Gegenteil, wenn PPI z.B. bei Dyspepsie als Dauermedikation eingesetzt werden. Als mit Dosis- und Anwendungsdauer verknüpfte Risiken wurden dabei aktuell diskutiert: Knochenbrüche (möglicherweise außer Hüfte) und Infektionen mit Clostridium difficile. Zusätzlich zu bereits bekannten Risiken wie z.B. akuter interstitieller Nephritis scheint ein Absetzen der PPI nach längerer Einnahmedauer zu einem Säurerebound und damit einem Circulus vitiosus zu führen. Fast 2 Milliarden Tagesdosen der pharmakologisch nur geringfügig unterschiedlichen PPI wurden 2009 allein zu Lasten der GKV verordnet (fast 18 % Anstieg gegenüber 2008) – less is more?

Quellen:

Arch.intern. Med. 2010; 170(9): 749-50, 765-71, 772-8;  
Brit. med. J. 2010; 341: 668-70;  
Dtsch.Med.Wschr. 2010; 135: 2172

Weitere Details zum Thema finden Sie in KVH aktuell 4/2010

## Protonenpumpenhemmer: Wann kann er auf das Kassenrezept, wann gehört er auf's grüne Rezept?

Nicht immer kann der Protonenpumpenhemmer zu Lasten der Kasse verordnet werden. Entscheidend ist die Indikation und die jeweilige Anwendung, wie sie im Beipackzettel steht.

GKV Leistung	keine GKV Leistung
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Ulcera duodeni.</b></li> <li>○ <b>Ulcera ventriculi.</b></li> <li>○ <b>Refluxösophagitis.</b></li> <li>○ <b>Rezidivprophylaxe der Refluxösophagitis.</b></li> <li>○ <b>Zollinger-Ellison-Syndrom.</b></li> <li>○ <b>Prophylaxe und Behandlung von gastroduodenalen Ulzera, die durch die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika bedingt sind.</b></li> <li>○ <b>Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit.</b></li> <li>○ <b>Eradikationstherapie bei gastroduodenalen Ulzera in Kombination mit geeigneten Antibiotika.</b></li> </ul>	<p><b>Zur Behandlung von Sodbrennen und saurem Aufstoßen.</b></p> <p>Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sofern Alarmsymptome (wie z.B. signifikanter unabsichtiger Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Schluckstörungen, Bluterbrechen oder Blutstuhl) auftreten oder der Verdacht auf ein Magengeschwür besteht bzw. ein Magengeschwür existiert, muss eine maligne Krankheit durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen werden.</li> <li>○ Der Patient sollte beiweiter bestehenden Beschwerden – trotz adäquater Therapie – einen Arzt aufsuchen. In diesem Fall sind ggf. weitere diagnostische Maßnahmen einzuleiten.</li> </ul>
<p><b>Verschreibungspflichtig.</b> <b>Wirkstoffe der ersten Wahl: Omeprazol, Pantoprazol</b></p>	<p><b>Apothekenpflichtig, jedoch rezeptfrei erhältlich</b></p>

**Sicherer  
verordnen**

*Dr. med.  
Günter Hopf*

## Riskante Diätpillen

Angefangen bei rezepturmäßig hergestellten Diätpillen (u.a. wegen unklarer Extrakte als bedenklich eingestuft) über

- Fenfluramin/Dexfenfluramin (1997 wegen möglicher Herzklappenfehler aus dem Handel) und
- Rimonabant (Acomplia®, 2007 wegen Suizidrisiko aus dem Handel) sowie
- Sibutramin (Reductil®, 2010 wegen kardiovaskulärer Komplikationen aus dem Handel)

bis hin zu den neuesten Alarmmeldungen über mögliche Todesfälle unter der Einnahme von

- Benfluorex (Mediator®, in Deutschland nicht im Handel):

die Hersteller von Diätpillen haben es schwer. Besonders in den USA: Dieses Jahr hat die FDA im Juli eine Kombination von Phentermin/Topiramamat (Qnexa®) wegen Herzfrequenzerhöhungen unter dem Appetitzügler Phentermin und u.a. wegen Suizid-/Teratogenitätsrisiken unter dem Antiepileptikum Topiramamat abgelehnt, im September folgte die Ablehnung von Lorcaserin wegen eines möglichen Krebsrisikos. Noch in der Bewertung ist die Kombination des Antidepressivums Bupropion und des Opioidantagonisten Naltrexon, UAW wie Krampfanfälle und Suizidgedanken sowie Schlafstörungen und Angstzuständen gestalten das Ergebnis offen.

Was (noch) bleibt ist Orlistat (Xenical®) mit UAW wie Steatorrhoe, Oxalaturie bis hin zur Oxalatnephropathie, Pankreatitis, oder mit Interaktionen mit Levothyroxin (Hypothyreoidismus) oder Antiepileptika (Wirkungsverminderung).

Auch chirurgische Eingriffe sind nicht ohne Nebeneffekte und werden nur bei Adipositas permagna empfohlen. Es steht zu befürchten, dass in Zukunft neue Arzneistoffe und Wirkprinzipien (wie GLP-1-Analoga) auf den lukrativen Markt drängen, denn für eine Umstellung der Lebensweise (Ernährung, Bewegung) bedarf es eigenverantwortlichen Handelns. □

## Topisch appliziertes Tacrolimus: multiple aktinische Keratosen

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) berichtet über einen Patienten mit atopischem Ekzem (Neurodermitis) seit seiner Kindheit, bei dem nach langjähriger Therapie mit einer Tacrolimus-haltigen Salbe (Protopic®) multiple aktinische Keratosen auftraten. Nachdem diese Keratosen als Carcinoma in situ gelten (mit späterem Übergang in ein invasives spinözelluläres Karzinom), wurde die Behandlung mit Protopic abgebrochen, eine Fettcreme sowie eine Imiquod-haltige Creme (Aldara®) verordnet.

Die AkdÄ empfiehlt wegen möglicher Risiken wie Lymphomen und Hautkrebs-erkrankungen eine Anwendung von Tacrolimus (und auch Pimecrolimus, Elidel®) nur als Zweitlinientherapie, keine Anwendung bei Immunsupprimierten und bei Kindern unter 2 Jahren, keine Sonnenlichtexposition der Haut sowie regelmäßige Untersuchungen auf suspekta Hautveränderungen.

Eine französische Empfehlung war weitreichender: Protopic-Salbe sei aufgrund ihres negativen Nutzen-Schadens-Profiles zur Vorbeugung bei atopischen Hautekzemen nicht geeignet. Die Klage des Herstellers wurde vom Landgericht Paris vor Kurzem abgewiesen.

Quellen:

AkdÄ Drug Safety Mail 2011-147;  
Pharma-Brief 2011, Nr. 2-3, S. 8

## Metamizol: altes Risiko neu aufgetreten

Sicherer  
verordnen

*Dr. med.  
Günter Hopf*

Unter der Therapie mit Tilidin (Generika), Metamizol (Generika) und Diclofenac (Generika) wegen einer pathologischen Schenkelhalsfraktur traten bei einem 17-jährigen Patienten Symptome einer toxischen Agranulozytose auf. Nach Ausschluss anderer Erkrankungen konnte die medikamentös-toxische Agranulozytose am ehesten Metamizol ursächlich zugeordnet werden (Inzidenz nach einer schwedischen Studie etwa 1 : 5.000, Marktrücknahme von Metamizol in zahlreichen Ländern). Die Letalität dieser schweren unerwünschten Wirkung ging seit Einführung von Granulozytenkoloniestimulierenden Faktoren wie Filgrastim (Neupogen®, Generika) erheblich zurück. Trotzdem stellt sich die Frage, ob die stetige Zunahme der Verordnungen (2009 über 110 Millionen Tagesdosen allein zu Lasten der GKV) den begrenzten zugelassenen Indikationen entspricht (anzuwenden „nur bei akuten starken Schmerzen und hohem Fieber, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind bzw. nicht ansprechen“).

Zusätzlich mögliche psychiatrische Störungen und lebensbedrohliche hypotensive Reaktionen lassen es geraten erscheinen, eine Indikation von Metamizol auch in der Notfallmedizin nur streng zu stellen.

Quellen:

Dtsch.Med.Wschr. 2011; 136: 365-8;  
Schwabe-Paffrath, Arzneiverordnungsreport 2010, S. 267;  
Notarzt 2004; 20: 105-8

## Krebstherapeutika: Auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen achten!

In einer Übersicht werden unerwünschte Wirkungen (UAW) gebräuchlicher Zytostatika auf das kardiovaskuläre System besprochen:

- Alkylantien wie Cyclophosphamid (Endoxan®): selten hämorrhagische Myokarditis in höheren Dosierungen.
- Anthrazykline wie Doxorubicin (Generika): dosis-abhängige progressive Kardiomyopathie, typischerweise erst nach Jahren nach der Behandlung auftretend, verstärkt durch zusätzliche thorakale Radiotherapie.
- Anti-HER2-Therapeutika wie Trastuzumab (Herceptin®) oder Lapatinib (Tyverb®): akute, meist reversible kardiale Dysfunktion, verstärkt in Kombination mit Anthrazyclinen oder Taxanen.
- Angiogenese-Inhibitoren wie Bevacizumab (Avastin®), Sunitinib (Sutent®) oder Sorafenib (Nexavar®): arterielle Hypertonie, Thromboembolien, kardiale Dysfunktion.
- BCR-ABL-Inhibitoren wie Imatinib (Glivec®)/Nilotinib (Tasigna®) oder Dasatinib (Sprycel®): Ödeme, Herzinsuffizienz.
- Tamoxifen (Generika) und Aromatasehemmer Anastrozol (Arimidex®)/Letrozol (Femara®)/Exemestan (Aromasin®): Thromboembolien (insbesondere Tamoxifen).
- Taxane wie Paclitaxel (Generika) oder Docetaxel (Taxotere®): akute Bradykardien, in Kombination mit Anthrazyclinen kontraktile Dysfunktion.

Die Autoren verweisen auf die Notwendigkeit einer engmaschigen Kontrolle der Herz-Kreislauffunktionen zu Beginn und während einer Behandlung, insbesondere bei vorgeschädigten oder älteren Patienten.

Quelle: Schweiz Med Forum 2010; 10(8): 143-7

### Sicherer verordnen

*Dr. med.  
Günter Hopf*

## Hypertonie in der Schwangerschaft: Achtung, Interventionswerte geändert!

Nach neuen Empfehlungen sollte eine medikamentöse antihypertensive Behandlung in der Schwangerschaft erst ab Blutdruckwerten über 150 bis 155 mmHg systolisch und über 100 mmHg diastolisch durchgeführt werden. Bei mittelschwerer und schwerer Hypertonie mit und ohne Proteinurie gelten  $\alpha$ -Methyldopa (Presinol®, Generika), Metoprolol (Beloc®, Generika) und retardiertes Nifedipin (Adalat®, Generika) als Mittel der Wahl. Bei bedrohlich hohen Blutdruckwerten wird nicht-retardiertes Nifedipin oral empfohlen, bei erforderlicher i.v.-Therapie Urapidil (Ebrantil®, Generika).

Quelle: Arzneimittelbrief 2011; 45: 6

### Praxis-Tipp

Bei Impfstoffen auch auf den Lagerort innerhalb des Kühlschranks achten: **Wenn die Packung direkt am Kühlblech liegt, kann die kritische Temperatur unterschritten werden!**

## Impfstoffe im Kühlschrank: Unterm Nullpunkt verlieren sie ihre Wirkung

In den USA wurden Kühlschränke in regionalen ambulanten Gesundheitszentren untersucht. Nur 58 % der überprüften Kühlschränke wiesen die u.a. für Impfstoffe vorgeschriebene Lagerungstemperatur auf (2° bis 8° C). Bei zu kalter Lagerung verklumpen die Adsorbentien und der Impfstoff wird inaktiviert. **Die Anzahl von Pertussiserkrankungen in einzelnen Regionen war korreliert mit einer Lagerung bei Minusgraden.**

In der Praxis sollten Impfstoffe nur in geeigneten Kühlschränken mit Temperaturüberprüfung (z.B. mit Minimum-Maximum-Thermometer) gelagert werden. Da in Apotheken in der Regel Kühlschränke mit verschiedenen Temperaturzonen vorhanden sind, wird empfohlen, nur den geschätzten Tagesbedarf an Impfstoffen dort abzurufen. Ein kurzfristiges geringes Überschreiten der Lagerungstemperatur sollte in der Regel zu keinem Wirkungsverlust führen.

Quelle: Am J Pub Health 2011; 101:46, zitiert in Ärztezeitung 2011, Nr. 70,S.4

## Augentropfen: Patienten über Anwendungsregeln informieren

Was für den Arzt so selbstverständlich ist, dass er keinen Gedanken daran verwendet, weiß noch lange nicht jeder Patient. Dies gilt beispielsweise für das Wissen um die Anwendung von Augentropfen. Nachfolgend einige Regeln, über die man Augentropfen-anwendende Patienten informieren sollte:

- Vor einer Anwendung Hände waschen.
- Augentropfen auf Umgebungstemperatur erwärmen.
- Unterlid des betreffenden Auges leicht nach unten abziehen.
- Kopf weit nach hinten beugen und Blick nach oben richten.
- Mit der Tropfspitze nicht Lidrand, Augenoberfläche oder Finger berühren.
- Augen nach Applikation langsam schließen, nicht zukneifen.
- Augapfel für einige Sekunden bewegen.
- Einige Minuten leichten Druck auf nasalen Augenwinkel ausüben (Verschluss der Tränenkanälchen).
- eine Packung Augentropfen nicht mit mehreren Personen benutzen.

Quelle: Dtsch.Apo.Ztg. 2010; 150: 5256

## Lokalanästhetika: toxische Methämoglobinämie

Sicherer  
verordnen

*Dr. med.  
Günter Hopf*

Bei einer 19-jährigen Patientin wurde unter Blockanästhesie mit 2 x 26 ml 2% Prilocain (Xylonest®) und 2 x 12 ml 0,5 % Bupivacain (Carbostesin®, Generika) eine ambulante Spreizfußoperation durchgeführt. Es trat eine Hypoxämie auf, die sich auch unter hochdosierter Sauerstofftherapie nicht besserte und eine Überführung in eine klinische Notfallambulanz erforderte. Nach Gabe von Methylenblau und Ascorbinsäure besserte sich der Zustand der Patientin innerhalb von wenigen Stunden.

Vor allem Lokalanästhetika können, auch bei topischer Anwendung z.B. als Spray in der Bronchoskopie oder Gastroskopie, eine Methämoglobinämie induzieren. Bei Sauerstofftherapie-resistenter Hypoxämie mit zentraler Zyanose und entsprechender Verdachtsdiagnose ist die Gabe von 1 bis 2 mg/kg KG Methylenblau indiziert. Kontraindikation: Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (vermindertes NADPH).

Quelle: Dt. med. Wschr. 2011; 136: 762-4

## Spironolacton: Gastrointestinale Blutungen

Leitliniengerecht und nach neuen Studienergebnissen soll bei moderater bis schwerer Herzinsuffizienz Spironolacton (Aldactone®, Osyrol®, Generika) eingesetzt werden, auch zusätzlich zu einer Standardmedikation und unter Überwachung der Nierenfunktion und des Serum-Kaliums. Eine Bewertung der Ergebnisse dreier Studien (Kohortenstudie und zwei Case-control-Studien) weist auf eine andere, bereits bekannte UAW hin: dosis-abhängiges, circa dreifach erhöhtes Risiko gastro-intestinaler Blutungen. Ähnlich einer Risikoerhöhung einer Hyperkaliämie durch eine Kombination mit einem ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten kann auch eine Kombination mit ulzerogenen Arzneistoffen wie nicht-steroidalen Antiphlogistika zu einer Erhöhung des gastrointestinalen-Blutungsrisikos führen.

Quellen: Dt.med.Wschr. 2010; 135: 134; Prescrire internat. 2011; 20:98

## H1N1-Impfstoff: Narkolepsie-Verdacht wird erforscht

Am Beispiel des Pandemie-Impfstoffes Pandemrix® kann nachvollzogen werden, wie schwierig eine Ermittlung des Kausalzusammenhanges zwischen der Gabe eines Impfstoffes (oder auch eines Arzneistoffes) und dem Auftreten einer seltenen unerwünschten Wirkung (hier: Narkolepsie, vor allem bei Kindern und Jugendlichen bis 20 Jahren) sein kann. Wobei erschwerend hinzukommt, dass die Ursache(n) einer Narkolepsie noch ungeklärt sind. In Schweden wurde ein vierfach, in Finnland ein neunfach erhöhtes Risiko festgestellt, in Deutschland wurden nur einzelne Verdachtsfälle berichtet. In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin führt das zuständige Paul-Ehrlich-Institut (PEI) eine epidemiologische Studie durch, um dem Verdacht nachzugehen. Um Mithilfe der Schlaflabore, der Hausärzte und der betroffenen Patienten wird gebeten.

Quelle: Bull. Zur Arzneimittelsicherheit, März 2011, Nr. 1, S. 19-21

## Kalziumantagonisten und Knöchelödeme:

# Keine Nebenwirkungen therapieren, sondern Medikament wechseln!

Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Kalziumantagonisten zählen Knöchelödeme, die auf eine diuretische Therapie nicht ansprechen und Grund für einen Therapieabbruch sein können. Nach einer Metaanalyse treten diese Ödeme bei einer Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer, einem Sartan und eventuell auch mit Aliskiren (Rasilez®) signifikant seltener auf.

**Nachdem genügend antihypertensiv wirkende Medikamente mit unterschiedlichem Wirkmechanismus verfügbar sind, sollten auftretende Knöchelödeme nicht primär Grund für eine zusätzliche Therapie mit einem Blocker des Renin-Angiotensin-Systems sein. Vor der Behandlung einer aufgetretenen UAW eines Arzneistoffes mit einem weiteren Arzneistoff (mit eventuellen neuen UAW) sollte immer erst an eine Möglichkeit des Absetzens des betroffenen Arzneistoffes gedacht werden.**

Quelle: Am.J.Med. 2011; 124: 128-35

### Kurze Meldung

## 80.000 Krankenschwestern beweisen es

# Vier Regeln verhindern den plötzlichen Herztod

Ein beachtlicher Teil der kardialen Todesfälle – auch nach einem Myokardinfarkt – ist dem plötzlichen Herztod zuzuschreiben. Zumindest bei Frauen können offenbar viele plötzliche Herztode verhindert werden, wenn sie sich an vier einfachen Regeln für den Lebensstil halten. Das haben neue Daten aus der mit über 80.000 Probandinnen sehr großen Nurses Health Study ergeben. Erhoben werden die Daten seit 1984.

Diese Regeln lauten:

- Nicht Rauchen.
- Schlank bleiben (Body-Mass-Index unter 25 einhalten).
- Jeden Tag eine halbe Stunde Sport treiben.
- Viel Obst und Gemüse verzehren, außerdem Nüsse, Hülsenfrüchte, Vollkornprodukte und Fisch – kurzum: sich mediterran ernähren, was auch Alkohol in Maßen einschließt.

Im Lauf der 26-jährigen Beobachtungszeit waren 321 plötzliche Herztode beobachtet worden; Die Autoren errechneten aus ihren Daten: Bei Frauen, die alle vier Regeln einhielten und ansonsten keine besonderen kardiovaskulären Risiken aufwiesen, reduzierte sich das Risiko für einen plötzlichen Herztod um 92 Prozent (relatives Risiko 0,08; 95% CI 0,07-0,49).

Allerdings ist auch jede einzelne Regel für sich alleine schon mit einer Risikoreduktion verbunden; beim BMI erwies sich der Bereich zwischen 21 und 24,9 als besonders günstig. Wer eine Regel einhält, reduziert sein relatives Risiko um 46%, zwei Regeln senken es um 59% und drei Regeln um 67%.

**BW**

Quelle: JAMA. 2011;306(1):62-69. doi: 10.1001/jama.2011.907

## Zigaretten bestehen zu 10% aus trickreichen Zusatzstoffen

# Wie die Tabakindustrie die Raucher bei der Stange hält

## 1. Teil

*Dr. med. Klaus Ehrental*

Kürzlich wurde die Antrittsvorlesung in Basel des Pneumologen PD Dr. Jürg Barben, Leiter des Kinderspitals St Gallen, veröffentlicht, die einen erschreckenden Blick auf die bisweilen mafiös anmutenden Bemühungen der Tabakindustrie ermöglicht [1, 2].

Angesichts von weltweit einer Milliarde Rauchern mit jährlich fünf Millionen Todesfällen durch Folgen des Rauchens, formulierte die WHO: „Die Tabakepidemie ist das größte Problem für unser aktuelles Gesundheitswesen“ [3]. Dieses Thema können wir Ärzte nicht mehr bagatellisieren. Auch haben weltweit unterschiedlich stringente gesetzliche Bemühungen, der Nikotinsucht Einhalt zu gebieten, häufig durch Gegenstrategien der Tabaklobby nicht den gewünschten Erfolg gezeigt. In der Schweiz rauchen immer noch 27% der 14- bis 65-Jährigen [4]. In Deutschland liegt die Raucherprävalenz nach den aktuellen Ergebnissen des Mikrozensus 2009 bei den über 15-Jährigen und älteren Männern bei 31% und bei den gleichaltrigen Frauen bei 21%, insgesamt bei 25,7% [15].

Seit vielen Jahren sind jedoch die vielfältigen Folgen des Tabakrauchens bekannt: Schädigung aller Organsysteme, höheres Krebsrisiko, höhere Sterblichkeit und Entstehung einer ausgeprägten Nikotinsucht [5].

### Schädigung durch Rauchen und Passivrauchen bei Kindern

Besonders im Kindesalter sind die Folgen des Rauchens schwerwiegend, denn so gut wie jedes Organ wird dabei geschädigt [5]. Schon mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft schädigt das Ungeborene dosisabhängig in vielfältiger Weise: Spontanaborte, Totgeburten, vorzeitige Plazentaablösungen, vorzeitiger Blasensprung, Geburtsdefekte häufen sich neben Frühgeburten und untergewichtigen „small-for-date-Babys“ [6]. Für die Schwangere gilt daher beim Rauchen „Null Toleranz“. Trotzdem rauchen in der Schweiz derzeit immer noch 10 bis 15% der Schwangeren [1].

Nach der Entbindung rauchen leider viele Frauen erneut, auch wenn sie eine Schwangerschafts-Raucherpause gemacht hatten. Dann ist das Kind durch die Nikotinzufuhr über die Muttermilch (täglich bis 6 µg pro kg KG) und über das Passivrauchen gefährdet durch vermehrte Infekte, Häufungen von Otitis media, Konjunktividen, Atemwegsinfekte, Sinusitiden, Bronchitiden, Pneumonien, chronischen Husten und Asthma [7] sowie eine dreifach erhöhte Rate von plötzlichem Kindstod [8]. Die größte Schweizer Studie zum Passiv-

Beiträge  
der  
Redaktion

Trotz aller Abschreckungsbemühungen rauchen noch viele Menschen, vor allem auch Jüngere. Das ist auch auf die Strategien der Tabakindustrie zurückzuführen, die mit raffinierten Werbetricks **und zahlreichen chemischen Zusätzen** in den Zigaretten neue und alte Raucher an die Zigarette bindet.



rauchen von Kindern belegte die Dosisabhängigkeit der Gefährdung bei 4470 Kindern, die zu Hause dem Passivrauchen ausgesetzt waren [9].

Mit dem Passivrauchen entwickelt das Kind, wie Versuche belegten, auch eher eine spätere Nikotinabhängigkeit [10].

### **Nikotin und Suchtentwicklung**

Pro gerauchter Zigarette werden durchschnittlich 1,1 mg Nikotin resorbiert. Nach 7 bis 10 Sekunden werden im Gehirn spezielle Rezeptoren im Nucleus Accumbens des mesolimbischen Systems als dem zentralen dopaminergen Belohnungssystem stimuliert, wodurch die psychische und physische Sucht – ähnlich einer Heroin- oder Kokainsucht [11] – rasch in Gang kommt. Nikotin wird über ein Isoenzym aus der Leber (Zytochrom-P450 - CYP 2A6) metabolisiert. Schnelle Metabolisierer werden schneller und ausgeprägter süchtig, langsame Metabolisierer haben weniger Entzugerscheinungen („Gelegenheitsraucher“).

So ist es aufschlussreich zu lesen, mit welchen psychologisch ausgefeilten Werbe-Tricks, aber auch durch zahllose chemische Zusätze (inzwischen etwa 10 Gewichtsprozent einer Zigarette) die Tabakindustrie versucht, weltweit die Märkte für ihre Sucht-Produkte aufrecht zu halten und den Konsum weiter zu verstärken. Dabei werden raffinierte, auf die Zielgruppen zugeschnittenen Werbebemühungen (z.B. um die Jugend und um die Frauen) angewandt [1, 2]. Inzwischen haben die jungen Frauen mit ihrem Zigarettenkonsum die männlichen Altersgenossen mindestens eingeholt.

### **Vermarktungsbemühungen der Tabakkonzerne**

Da die Tabakindustrie weiterhin natürlich nicht bereit ist, auf ihr gut gehendes Geschäft mit dem Suchtstoff zu verzichten, hat sie eine lange Geschichte von öffentlichen Falschbehauptungen zur Unschädlichkeit („kein besonderes Krebsrisiko, keine vermehrten toxischen Schäden“) und Harmlosigkeit der Nikotinwirkungen („keine Suchtentwicklung“) hinter sich [1,2]. Hier lesen sich einige gesammelten Werbebehauptungen und öffentlichen Statements der Tabakindustrie im Widerspruch zu internen Aussagen und Anweisungen der einzelnen Konzerne sehr spannend [12]. So hatte Philip Morris schon 1972 intern formuliert: „Ohne Nikotin würde es kein Rauchen geben. ... Niemand ist jemals Raucher geworden, wenn er eine Zigarette ohne Nikotin gehabt hat...“ [12]. Zwar hatte diese Firma das salzgebundene Nikotin in ihren Zigaretten reduziert, aber das mit den ISO-zertifizierten Messgeräten damals nicht messbare freie Nikotin durch pH-Verschiebung massiv erhöht.

Die Light-Zigarette war ein Schwindel



Wegen ihrer falschen Aussage, dass sogenannte „Light-Zigaretten“ weniger Nikotin enthalten würden, wurde Philip Morris 2004 vor US-amerikanischen Gerichten wegen „Irreführung“ verklagt und zu einem Schadensersatz von 14 Milliarden US-Dollar verurteilt. Seither werden keine „Light-Zigaretten“ mehr angeboten [13] und das Produkt wurde in „Marlboro Gold“ umbenannt [14].

### **Zahlreiche Zigarettenbestandteile zur Wirkungsverstärkung**

Neben dem süchtig machenden Nikotin wurden inzwischen mehr als 4.800 Substanzen (u.a. Arsen, Polonium, Methanol, Phenol, Kadmium, Benzopyrene, Vinylchlorid) im Tabakrauch identifiziert, von denen etwa 250 giftig sind und etwa 90 krebserregend wirken.

Harnstoff-Zusatz in Zigaretten soll die Resorption und den Kick beschleunigen



Damit die Resorption beschleunigt wird (bewirkt einen „schnelleren Kick“), versuchen die Hersteller das Nikotin von der salzgebundenen Form in die schneller resorbierbare freie Form (angestrebt 40%) zu überführen, indem sie den pH-Wert im Rauch von etwa 6,0 auf bis zu 7,8 erhöhen. Das geschieht durch Beimengungen zahlreicher Stoffe, vor allem von Ammoniumverbindungen und Harnstoff [1].

Diese werden meist nicht deklariert. So gibt BAT auf seiner Webseite lediglich über 200 „Aromastoffe“ an ([www.bat-ingredients.com](http://www.bat-ingredients.com)). ▶



Durch Düngung der Tabakpflanzen mit nitrathaltigen Düngern soll der Rauch schon ohne Beimengungen von Ammoniak und Harnstoff basischer werden. Dabei entstehen allerdings die besonders krebserregenden Nitrosamine.

### Zusatzstoffe zur Atemstimulation

Weiterhin werden zahlreiche Geschmacks- und andere Wirkstoffe beigemischt, die einerseits den Geschmack des ungenießbaren basischen Rauchs überdecken sollen (z.B. Vanille, Schokolade, Nelken, Limonen, Kirsche, Mango, Kakao, Menthol u.a.), die andererseits ein tieferes Einatmen und die Atemfrequenz stimulieren sollen (besonders Menthol, aber auch Theobromin aus Kakao). Das fast überall beigemischte Menthol setzt allerdings bei der Verbrennung die Karzinogene Benzol, Phenol und Benzpyren frei.

### FAZIT:

- Zigarettenrauchen bleibt unbestreitbar höchst gesundheitsschädlich. Anders lautende Werbekampagnen führen zu Fehleinschätzung der Gefahren des Rauchens und dienen nur dem Markterhalt der Hersteller.
- Auch Passivrauchen hat ein nachgewiesenes erhebliches Schädigungspotential.
- Kinder leiden in allen Alterstufen besonders durch Passivrauchen.
- Besonders Schwangeren und jungen Müttern ist im Interesse des Kindes und natürlich auch der Mutter dringend vom Rauchen abzuraten.
- Elterliches Rauchverhalten wird sehr häufig von den Kindern imitiert.
- Nikotinabhängigkeit ist biochemisch und suchtmedizinisch mit einer Heroin- oder Kokainsucht gleichzusetzen, die auch durch Passivrauchen in Gang kommen kann.
- Bemühungen um eine Nikotinabstinenz – am besten durch Prävention von Jugend auf – sind unerlässlich.
- Es lohnt sich, Nikotin-Entwöhnungsmaßnahmen und -programme mit den Patienten zu entwickeln und in Gang zu bringen.
- Rauchen ist der größte gesundheitliche Risiko- und Kostenfaktor in der Medizin.

### Literatur:

- 1 Barben J: Tabaklobby und Kinderfänger – wie cool ist rauchen wirklich? Schweiz Med Forum (1. Teil). 2011;11(21):370-375
- 2 Barben J: Tabaklobby und Kinderfänger – wie cool ist rauchen wirklich? Schweiz Med Forum (2. Teil). 2011;11(22):389-393.
- 3 Weltgesundheitsorganisation: WHO report on the global tobacco epidemic – implementing smoke-free environments. 2009. World Health Organization.
- 4 Keller R et al.: Der Tabakkonsum der Schweizer Wohnbevölkerung in den Jahren 2001 bis 2009. 2010. Universität Zürich – Psychologisches Institut, Sozial- und Gesundheitspsychologie.
- 5 Deutsches Krebsforschungszentrum: Fakten zum Rauchen – Gesundheitsschäden durch Rauchen und Passivrauchen 2008. Heidelberg.
- 6 Deutsches Krebsforschungszentrum: Passivrauchende Kinder in Deutschland – frühe Schädigungen für ein ganzes Leben. Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle (Band 2), Heidelberg 2003;1-44.
- 7 Deutsches Krebsforschungszentrum: Rauchende Kinder und Jugendliche in Deutschland – leichter Einstieg, schwerer Ausstieg. Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle (Band 8), Heidelberg 2008;1-76.
- 8 Deutsches Krebsforschungszentrum: Schutz der Familie vor Tabakrauch. Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle (Band 14) Heidelberg 2010;1-90.
- 9 Latal Hajnal B et al.: Effect of environmental tobacco smoke exposure on respiratory symptoms in children. Schweiz Med Wochenschr. 1999;129:723-730.
- 10 Brody A L et al.: Effect of Secondhand Smoke on Occupancy of Nicotinic Acetylcholine Receptors in Brain. 2. Mai 2011. www.archgenpsychiatry.com oder Doi:10.1001/archgenpsychiatry2011.51.
- 11 Ulmer E, Bollinger C T: Tabak: Asche, Rauch und "Kohle". Schweiz Med Wochenschr. 1999;129:103-112.
- 12 Deutsches Krebsforschungszentrum: Die Tabakindustriedokumente I. Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle (Band 3), Heidelberg 2005;1-78.
- 13 Gerste R D: Weltweites US-Verbot „leichter“ Zigaretten. NZZ am Sonntag 2007;18.März
- 14 Thrasher J F, Hammond D, Arillo-Santillan E: The alchemy of Marlboro: transforming "light" into "gold" in Mexico. Tob Control. 2010;19:342-343.
- 15 Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahr, www.dhs.de/datenfakten/tabak.html

(Teil 2 lesen Sie im nächsten KVH aktuell.)



Die  
geballete  
Ladung

## Mit Kanonen auf Spatzen geschossen

Medikament	morgens	mittags	abends
Arcoxia® 90	1	0	0
Tetrazepam 50	½	½	1
Tramal® 150	1	0	1
Novalgin® 1 g	4 x 1		
Fragmin P®	1 x 1 täglich s.c.		

### Entlassungs- medikation nach stationärer Behandlung wegen akuter Lumbago.

**Patient:** 38 Jahre alter Mann, der beim Aussteigen aus dem Auto einen plötzlich einschließenden LWS-Schmerz ohne Ausstrahlung in die Beine verspürte.

Zugegeben, wir haben schon viel gewaltigere Entlassungsmedikationen gesehen. Allerdings muss man die hier aufgefahrenen Geschütze auch an der Diagnose messen. Und da scheinen die Kollegen in der Klinik doch zu übertreiben. Oder stellen Sie Ihre Lumbago-Patienten auch jedesmal derart ruhig, dass sie einen Gerinnungshemmer brauchen? Und muss in einem solchen Mix wirklich auch noch Metamizol dabei sein?

Falls Sie diese **geballete Ladung** dazu animiert hat, sich nochmals über die Behandlung der akuten Lumbago und die Problematik der Schmerzbehandlung generell zu informieren, finden Sie einiges an Material in älteren Heften:

- *Schmerzmittel-Probleme* in **KVH aktuell** Nr. 2/2011.
- *Studie in 40 Praxen zeigt beim akuten Hexenschuss: Paracetamol und Bewegung sind die beste Therapie* in **KVH aktuell** Nr. 3/2008.

Was die Anwendung von Novalgin® (Metamizol) betrifft, empfiehlt sich auch ein Blick auf Seite 27 des aktuellen Heftes.

## Ein Info-Blatt, das Ihnen die Arbeit erleichtert

Gerinnungshemmer brauchen viele Patienten. Gerade bei ihnen hängen Sicherheit und Effizienz der Therapie davon ab, wie gut der Patient informiert ist und mitarbeitet. Zu diesem Zweck 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. Sinnvoll wäre noch, wenn Sie selbst ein ergänzendes Blatt mit den Kontaktdaten regionaler Hilfsangebote (Selbsthilfegruppe etc.) verfassen und hinzufügen.



# Informationen für Patienten

## Welche Risiken? Verstärkte Blutungsneigung

Das Hauptproblem von Phenprocoumon liegt in der Wirkweise begründet. Bei Überdosis kann es zu Blutungen kommen; bei Verletzungen blutet es länger, Blutergüsse und Schwellungen werden entsprechend größer.

Bei Nasen- oder Zahnfleischbluten, blutigem Urin oder Stuhlgang sollte umgehend eine Kontrolle der INR erfolgen.

In einigen Fällen können bei gleichzeitiger Sonnenbestrahlung Hautveränderungen auftreten.

## Wer sollte kein Phenprocoumon erhalten?

- Wer mehrfach blutende Magengeschwüre hatte,
- wer bereits an einer Störung der Blutgerinnung leidet,
- wer dauerhaft einen Blutdruck über 160 mm Hg und
- wer ein Alkohol-Problem hat.
- Wenn regelmäßige Laborkontrollen oder Medikamenteneinnahme nicht gewährleistet sind.

Wer Schmerzmittel einnimmt, die den Magen belasten können, sollte zusätzlich ein Mittel einnehmen, das den Magen schützt.

## Welche Empfehlungen? Alternativen / Hilfen

- Lassen Sie sich keine Spritzen in einen Muskel oder in ein Gelenk geben – das Risiko von Blutungen ist meist nicht gerechtfertigt. Impfungen können auch unter die Haut gespritzt werden.
- Sagen Sie Ihrem Zahnarzt oder einem Operateur rechtzeitig Bescheid, dass Sie Marcumar® einnehmen. Ein Zahn kann notfalls auch unter Einnahme von Phenprocoumon gezogen werden – besser ist aber die kurzzeitige kontrollierte Reduzierung der Tablettendosis unter ärztlicher Anleitung und Kontrolle.
- Tragen Sie immer eine Notfall-Karte in der Brieftasche bei sich – Sanitäter oder Notärzte wissen im Notfall dann schnell Bescheid.
- Melden Sie sich umgehend bei Ihrem Hausarzt, wenn es zu stärkeren Blutungen kommt; wenn Sie unter plötzlichen massiven Nackenschmerzen oder unter Sehstörungen leiden.
- Halten Sie den Termin für die nächste INR-Kontrolle streng ein.
- Nehmen Sie die Marcumar®-Tabletten immer zur selben Tageszeit – möglichst am späten Nachmittag – ein. Wenn nach der INR-Kontrolle die Dosis verändert werden soll, kann man so noch am selben Tag reagieren.
- Informieren Sie sich, wenn Sie eine künstliche Herzklappe haben, über die Möglichkeit zur INR-Selbstmessung.
- Bei vielen Medikamenten kann die Phenprocoumon-Wirkung abgeschwächt oder verstärkt werden. Weisen Sie jeden Arzt, der Ihnen ein Medikament verschreiben will, darauf hin, dass Sie gerinnungshemmende Mittel einnehmen.
- Sagen Sie dies auch dem Apotheker, wenn Sie ein rezeptfreies Arzneimittel kaufen wollen – auch pflanzliche Medikamente wie z.B. Johanniskraut können die Marcumar®-Wirkung erheblich stören.
- Nehmen Sie keine Stärkungs-, Aufbau- oder Vitaminpräparate ein. In Deutschland gibt es praktisch keinen Vitaminmangel. Die entsprechenden Präparate können ebenfalls die Phenprocoumon-Wirkung beeinträchtigen.

## Was tun?

Grund für Ihre Behandlung:	Ihre Ziel-INR
Die Informationen zur Behandlung mit gerinnungshemmenden Medikamenten habe ich verstanden.	
(Datum, Unterschrift des Patienten)	

Weitere Informationen und Quellenangaben finden Sie in der Langfassung der DEGAM-Leitlinie „Kardiovaskuläre Prävention“ im Internet unter [www.degam.de](http://www.degam.de)

## Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin

©: Günther Egidi, Huchtinger Heerstr. 41, 28259 Bremen, Dr. med. Uwe Popert, Goethestr. 70, 34119 Kassel  
Die Erstellung der Information erfolgte unentgeltlich – es bestehen keine Interessenkonflikte.  
Arzt für Allgemeinmedizin und Mitglied der DEGAM AG Beratungshilfen

Version vom 11.4.2008



# Informationen für Patienten

Deutsche Gesellschaft für  
Allgemein- und Familienmedizin

©: Günther Egidi, Huchtinger Heerstr. 41, 28259 Bremen,  
Dr. med. Uwe Popert, Goethestr. 70, 34119 Kassel  
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

## Wer braucht Tabletten zur Hemmung der Blutgerinnung?

Menschen, die durch Thrombosen oder Embolien besonders bedroht sind:

- bei künstlicher Herzklappe und manchen Herzklappenfehlern
- nach Thrombose und Lungenembolie
- bei Durchblutungsstörungen (z.B. „Raucherbein“)
- bei Vorhofflimmern (unregelmäßiger Herzschlag)

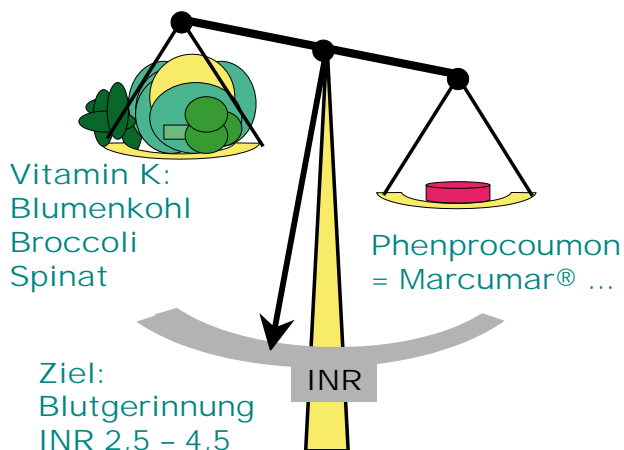
## Warum?

zur Vermeidung von Thrombosen, Embolien und Schlaganfällen

Bei Vorhofflimmern und an künstlichen Herzklappen bilden sich leicht Blutgerinnsel, die aus dem Herzen herausgeschwemmt werden und die Durchblutung von wichtigen Organen behindern können (z.B. Schlaganfälle). Phenprocoumon kann dieses Risiko bei manchen Patienten noch besser als ASS (z.B. Aspirin®) senken – beinahe um 2/3. Je höher das Risiko für einen Schlaganfall, um so eher überwiegt der Nutzen das Blutungsrisiko.

Laut Statistik müssen zwischen 12 und 32 Patienten mit Vorhofflimmern ein Jahr lang Marcumar® o.ä. einnehmen, damit bei einem von ihnen ein Schlaganfall verhütet wird.

## Wie wirkt Phenprocoumon / Marcumar®?



Viele der für die Gerinnung erforderlichen Bestandteile des Blutes werden unter Mitwirkung von Vitamin K in der Leber gebildet. Phenprocoumon (z.B. in Marcumar®) ist Gegenspieler des natürlichen Vitamin K und hemmt deswegen die Blutgerinnung. Andererseits können hohe Mengen Vitamin K in der Nahrung oder in Vitamintabletten die Medikamentenwirkung abschwächen oder sogar aufheben.

### Besonders viel Vitamin K ist enthalten in:

- grünem Gemüse wie Spinat, Erbsen und Bohnen
- Kohlsorten wie Brokkoli, Blumen-, Rosen-, Grün- und Braunkohl
- Feldsalat und Spargel
- Leber

### TIPP: Für stabile Gerinnungswerte

entweder keine großen Mengen Vitamin K-reicher Lebensmittel essen, oder aber gleichmäßig hohe Mengen von Vitamin K durch eine höhere Dosierung von Medikamenten ausgleichen. Meiden Sie größere Mengen Alkohol – mäßiger Konsum ist kein Problem.

Achtung: bei Durchfallkrankheiten oder beim Fasten (z.B. Ramadan) kann es starke INR-Schwankungen geben. Melden Sie sich bald bei uns zur Blutkontrolle.

## Wie dosieren? – Individuell und je nach Blutwert!

Über- oder Unterdosierungen müssen durch regelmäßige Blutkontrollen vermieden werden – dann wird die Dosis angepasst. Das verlässlichste Maß ist die INR; ein Wert von 2 bedeutet eine Verdoppelung der Zeit, bis das Blut gerinnt. (Der sogenannte Quick-Wert sinkt dagegen, je stärker die Blutgerinnung gehemmt wird. Der INR-Wert ist genauer. Darum wird er inzwischen häufiger verwendet.)

Stärkere Schwankungen der INR sollten unbedingt vermieden werden, denn bei einer INR unter 1,8 bis 1,9, droht z.B. bei Vorhofflimmern ein Schlaganfall durch Blutgerinnsel, die sich im unregelmäßig zusammenziehenden Herz-Vorhof bilden können. Dagegen steigt bei einer INR über 4,5 die Gefahr von Blutungen stark an.

Meist wird eine INR von 2 bis 3; bei künstlicher Mitralklappe von 3 bis 4 angestrebt. Die Dauerdosis individuell schwankt meist zwischen ¼ bis 2 Tabletten pro Tag.

Die Häufigkeit der Kontrollen hängt von den Werten ab – anfangs muss häufiger gemessen werden – bei stabilen Werten reicht es alle drei bis vier Wochen.