

Pharmakotherapie

Rationale und rationelle Pharmakotherapie in der Praxis

Weniger ist mehr

Zurückhaltung bei Diagnostik und Therapie reduziert Gefahren für Patienten

In unseren Praxen ist es wie überall: Vieles läuft routiniert und gewohnheitsmäßig ab. Ist das aber immer richtig, was wir da schon immer so gemacht haben? Amerikanische Arbeitsgruppen aus den Fachgebieten Allgemeinmedizin, Innere und Pädiatrie haben einige der häufigsten Arbeitsfelder der Praxen durchleuchtet und die eingeschliffenen Arbeitsweisen mit den Fakten und Evidenzen aus der Literatur verglichen – und daraus abgeleitet, auf welche Gewohnheiten man besser verzichten sollte. Nicht, weil es billiger ist, sondern weil es für unsere Patienten unterm Strich besser ist. Die Erkenntnisse sind auch für uns interessant – denn offenbar sind die Verhältnisse in den amerikanischen und in unseren Praxen trotz unterschiedlicher Gesundheitssysteme gar nicht so verschieden. **Seite 4**

Bei Vorhofflimmern Dabigatran statt der alten Cumarine

Neues Antithrombotikum kostet ein Vielfaches – aber ist es auch besser?

Dabigatran, ein neuer Thrombinhemmer, möchte nun auch beim nichtvalvulären Vorhofflimmern die alten Cumarine (z.B. Marcumar®) ersetzen. Im Handling ist es längst nicht so umständlich wie die bisher üblichen Gerinnungshemmer und nach bisherigen Erkenntnissen ist es bei etlichen Patientengruppen effektiver. Aber sollte man deswegen auf die alten Mittel verzichten? Nein – denn wie so oft, kommt es auch hier aufs Detail an. Was wir aus den bisherigen Studienergebnissen ableiten können, wo die Grenzen liegen und welche Patienten wirklich von diesem Thrombinhemmer profitieren, steht in zwei Beiträgen auf den **Seiten 10 und 16**

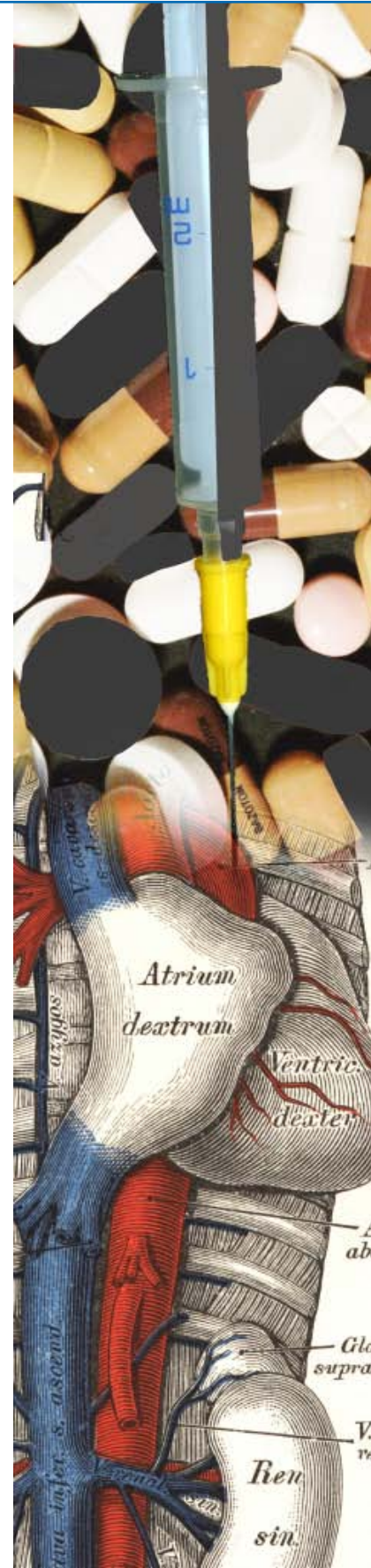
Wie reagiert das Gewicht auf einzelne Ess- und Lebensgewohnheiten?

Der Kampf der übergewichtigen und abspeckwilligen Patienten gegen ihre Pfunde gleicht bekanntlich der Tätigkeit des alten Sysiphos. Für den Arzt, der diese Anstrengungen begleitet, ist es daher umso wichtiger, die Auswirkungen der verschiedenen Modifikationen des Lebensstils genau zu kennen und sie in konkrete Ratschläge umzusetzen, mit denen der Patient auch etwas anfangen kann. **Seite 21**

Depressionen im Alter

Trizyklika sind besser als ihr Ruf

Depressionen bei alten Menschen werden immer häufiger mit den moderneren SSRI behandelt. Dabei sind diese Substanzen nicht besser als die alten trizyklischen Antidepressiva – bei manchen Patienten sind sie sogar eher schlechter. **Seite 29**



Editorial

Die Problematik des Neuen

Dr. med. Wolfgang LangHeinrich

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

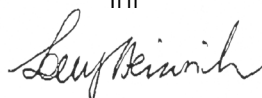
immer häufiger kommen Arzneimittelinnovationen auf den Markt mit neuen Studien, die etablierte Zulassungen und Therapien infrage stellen und zu Änderungen von Leitlinien führen.

Ein weiteres Beispiel hierfür ist der direkte Thrombinhemmstoff Pradaxa® (Dabigatran), ein neuer Therapieansatz zur Schlaganfall- und Embolieprophylaxe bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern. Wie alle neuen Therapieoptionen ist sie sehr teuer, die Kosten betragen rund das 18-fache der bisherigen Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine, z.B. Marcumar®).

Aber: Wir verfügen hiermit offensichtlich über eine Behandlung, die wirksamer ist und weniger gravierende Nebenwirkungen hat. Es treten weniger Schlaganfälle oder Embolien und weniger schwere Blutungen auf als unter Cumarinen. Die Behandlung ist sicherer als die mit Cumarinen, weil es eine vorhersagbare und gleichbleibende Gerinnungshemmung gibt, und weil daher keine Routine-Gerinnungskontrollen erforderlich sind und auch keine Dosistitration notwendig ist.

Weiterhin können wir jetzt der Problemgruppe der älteren Patienten mit Vorhofflimmern, die wegen der Probleme mit der Cumarintherapie nicht behandelt wurde, einen effektiven Schutz vor Schlaganfall und Embolie bei Vorhofflimmern geben.

Die Kosten können nicht das alleinige Maß der wirtschaftlichen Therapie sein. Bei Beachtung der Zulassungsindikationen für Pradaxa® und der Hinweise zu seiner wirtschaftlichen Verordnung sowie bei Beachtung der Kontraindikationen kann diese Therapie den für sie geeigneten Patienten nicht vorenthalten werden. Oder? Vor Jahren sagte ein Sozialpolitiker, „wenn eine neue, innovative Therapie mit dem vorhandenen Arzneimittelbudget nicht finanziert werden kann, dann muss es halt erhöht werden“. Warum denn nicht?

Ihr


Hinweis zu KVH – Brennpunkt Arznei

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.

Editorial	2
Weniger ist Mehr	4
Gefährdung der Patienten lässt sich durch Zurückhaltung deutlich reduzieren <i>Dr. med. Alexander Liesenfeld</i>	
Spironolacton und Cotrimoxazol nicht gleichzeitig geben!	9
Dabigatran (PRADAXA®) bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern	10
Bundesverdienstkreuz für Arzneimittel-kritisches Denken	15
Was bedeuten die neuen Antikoagulanzen für meinen Praxisalltag?	16
<i>Dr. med. Jutta Witzke-Gross</i>	
Risiko beim Absetzen von niedrig dosiertem ASS	19
<i>Dr. med. Klaus Ehrenthal</i>	
Wie reagiert das Gewicht auf einzelne Ess- und Lebensgewohnheiten?	21
<i>Dr. med. Klaus Ehrenthal</i>	
Passivrauchen vermeiden: Preiswerter lassen sich Infarkte nicht verhindern	24
Wie die Tabaklobby Tatsachen zu verschleiern versucht – 2. Teil <i>Dr. med. Klaus Ehrenthal</i>	
Akute Otitis media: Antibiotika – ja oder nein?	27
<i>Prof. Dr. med. Klaus Mörike</i>	
Depressionen im Alter: Risiken bei der Behandlung mit SSRI	29
<i>Dr. med. Klaus Ehrenthal</i>	
Sicherer verordnen	31
<i>Dr. med. Günter Hopf</i>	
Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)	31
Pioglitazon: Blasenkrebsrisiko	31
Studien vor und nach einer Publikation	32
Paracetamol bei Risikogruppen	32
Fluticason: Osteonekrosen bei inhalativer Anwendung	33
Dronedaron: Sicherheitsbedenken	33
Azathioprin: lebensbedrohliche Myelotoxizität	33
Briefe an die Redaktion	34
Dronedaron: Der Jubel ebbt ab	34
Ich möchte nicht zu den alten Verhältnissen zurück	34
Ergänzungen und Berichtigungen	36
Hepatotoxizität von Paracetamol: 4 g nicht überschreiten!	36
Coxibe: Unterschiede beim kardiovaskulären Risiko	36
NSAR: Kardiovaskuläre Risiken	36
Hausärztliche Leitlinie Kardiovaskuläre Prävention	37
Prävention als hausärztliche Aufgabe, vom einzelnen Risikofaktor zum Gesamtrisiko, hausärztliche Schlüsselfragen (S. 39), Risikoermittlung (S. 40), individuelles Gespräch über das Risiko (S. 41), Grenzen der Risikoprävention (S. 45) Zwei Hilfsmittel für die präventive Arbeit in der Praxis (S. 47)	

Impressum

Verlag: XtraDoc Verlag Dr. med. Bernhard Wiedemann, Winzerstraße 9, 65207 Wiesbaden

Herausgeber und verantwortlich für die Inhalte: 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, Dr. med. Uwe Popert, Karl Matthias Roth, Dr. med. Michael Viapiano, Cornelia Kur, Dr. med. Jutta Witzke-Gross

Fax Redaktion: 069 / 79502 501

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

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

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

Weniger ist Mehr

Gefährdung der Patienten lässt sich durch Zurückhaltung deutlich reduzieren

Dr. med. Alexander Liesenfeld

Die Ärzte der Primärversorgung (Allgemeinärzte, Kinderärzte, Internisten) versuchen dem Patienten in der Behandlung eine hohe Qualität anzubieten, evidenzbasiert zu arbeiten und sind zudem durch die Kassen aufgefordert, sich kosteneffektiv zu verhalten. Vor diesem Hintergrund hat in den USA die National Physicians Alliance (NPA) Behandlungs- und Untersuchungsmethoden aus den Bereichen Allgemeinmedizin, Innere Medizin und Kinderheilkunde kritisch durchleuchtet [1]. Für jedes dieser Fachgebiete wurden jeweils fünf Bereiche aufgelistet, in denen eine Verbesserung der Patientenversorgung erfolgen sollte.

In der vorliegenden Arbeit werden diese einzelnen Punkte zusammengefasst, wobei Überschneidungen ausgelassen werden.

Rücken- schmerz

TOP 5 in der Allgemeinmedizin

- 1 Schicken Sie **beim Hexenschuss** als Allgemeinarzt **innerhalb der ersten sechs Wochen keinen Patienten zu bildgebenden Verfahren**. Ausnahme: Die „Red Flags“ (siehe unten stehenden Kasten).
 - Röntgen, CT oder MRT bei Lumbalbeschwerden innerhalb der ersten sechs Wochen verbessern das Behandlungsergebnis nicht, erhöhen jedoch die Kosten immens.
 - Rückenschmerzen zählen zu den häufigsten Vorstellungsgründen in der Praxis des Allgemeinmediziners.

QUELLE: AHCPR und Cochrane *

Sinusitis

- 2 Verschreiben Sie **kein Antibiotikum bei akuter Sinusitis** – Ausnahme: Eitrige Sekretion aus der Nase und Oberkieferbeschwerden oder Zahnschmerzen ▶

Die Red Flags beim Hexenschuss: Hier sollten Sie hellhörig werden!

Eine überschießende Diagnostik ist bei Rückenschmerzen eher kontraproduktiv, allerdings müssen schwerwiegende Krankheitsbilder ausgeschlossen werden. Bei den folgenden „Red Flags“ ist daher besondere Aufmerksamkeit nötig:

- Das Cauda-Equina-Syndrom (Reithosenanästhesie mit oder ohne Blasen- und Mastdarmsstörung)
- Schmerzen im Bereich mehrerer Nervenwurzeln
- Ausgeprägte neurologische Ausfälle, z.B. Reflexauffälligkeiten, motorische und sensible Ausfälle im Bereich eines Dermatoms
- Trotz konservativer Therapie stärkere, nicht bewegungsabhängige Schmerzen oder längere Persistenz der Beschwerden
- Bekanntes Malignom
- Immunsuppression
- Alter <20 Jahre oder >50 Jahre
- Schlechter Allgemeinzustand
- Fieber (z.B. als Hinweis auf eine Infektion, z.B. auch Tuberkulose, Abszess)
- Fraktur möglich, Unfall in der Vorgeschichte
- Intravenöser Drogenabusus
- HIV-Infektion
- Systemische Steroideinnahme bei Rheuma, Asthma oder COPD (WS-Sinterungsfraktur?)
- Bekannte Osteoporose (WS-Sinterungsfraktur?)
- Hinweise auf entzündlich rheumatische Erkrankungen.

und wenn die Symptome länger als sieben Tage dauern.

- Die meisten Sinusitiden sind viral bedingt und verbessern sich von allein.
 - Trotz dieser Empfehlung werden bei über 80 Prozent dieser Patienten in den USA Antibiotika verschrieben (Zahlen für Deutschland sind nicht verfügbar).
- Die Behandlungskosten in den USA werden auf 5,8 Milliarden Dollar geschätzt.

QUELLE: Cochrane und Ann IM *

3 Machen Sie **kein jährliches EKG bei asymptomatischen Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Risiko** als Screening.

EKG



- Es besteht sich nur eine geringe Evidenz für die Reduktion eines koronaren Ereignisses, falls eine KHK bei einem asymptomatischen Patienten mit niedrigem Risiko gefunden wird. Es gibt keine Evidenz dafür, dass das Leben eines asymptomatischen Patienten mit niedrigem koronaren Risiko durch die Diagnose einer Herzkrankgefäßerkrankung verlängert wird.
- Falsch-positive Ergebnisse führen zu weiteren unnötigen diagnostischen Eingriffen mit möglichen Komplikationen, Überbehandlungen und Verängstigung des Patienten.
- Mögliche Schädigungen des Patienten durch jährliche routinemäßig durchgeführte Herzkatheter überwiegen die möglichen Vorteile für den Patienten.

QUELLE: USPSTF *

4 Keine Pap-Tests bei Patienten unter 21 Jahren oder bei Frauen nach Hysterektomie wegen gutartiger Tumoren.

Pap-Test



- Die meisten Dysplasien bei Jugendlichen vor dem 21. Lebensjahr verschwinden spontan. Diese Untersuchung in jugendlichem Alter führt daher zu unnötigen Ängsten und Kosten.
- Pap-Test bei hysterektomierten Frauen verlängert nicht die Überlebenszeit.

QUELLE: ACOG (fürs Alter) und USPSTF (für Hysterektomie) *

5 Keine DEXA-Untersuchung auf Osteoporose bei Frauen unter 65 und Männern unter 70 Jahren ohne Risikofaktoren.

Knochen-dichte



- Risikofaktoren sind: Frakturen bei Patienten unter 50 Jahren, Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden, Mangelernährung in Bezug auf Kalzium oder Vitamin D, Zigarettenrauchen, Alkoholismus, schlanker und schmaler Körperbau.

QUELLE: NOF, USPSTF, AACE, ACPM *

Im deutschen Sozialrecht gilt:

Die Knochendichtemessung ist Kassenleistung nur

- nach **atraumatischen Frakturen**,
- als leitliniengerechte Verlaufskontrolle bei **manifesten Osteoporose** unter Behandlung (in der Regel alle zwei Jahre).

TOP 5 in der Inneren Medizin

6 Im Wesentlichen identisch mit 1.

7 Veranlassen Sie **keine routinemäßigen Blut- oder Urinuntersuchungen** bei asymptomatischen gesunden Erwachsenen.

Labor



- Lediglich bei den Untersuchungen der Lipide findet man signifikant erhöhte Ergebnisse bei asymptomatischen Patienten.
- Patienten mit Bluthochdruck sollten auf das Vorliegen eines Typ-2-Diabetes untersucht werden.

QUELLE: USPSTK *

8 Im Wesentlichen identisch mit 3.



Lipide senken

9 Verwenden Sie in der Behandlung von erhöhten Blutfettwerten **nur Statine, für die es bereits ein Generikum** gibt.

- Alle Statine sind effektiv in der Reduktion der Mortalität, der akuten koronaren Ereignisse (ACS) und bei Schlaganfällen, wenn das LDL-Cholesterin gesenkt wird.
- Die Gabe von sehr teuren Statinen (Atorvastatin oder Rosuvastatin) ist nur erforderlich, wenn die Generikastatine in der Standarddosierung nicht vertragen werden oder das LDL-Cholesterin nicht ausreichend senken.

QUELLE: CURVES und MERCURY Studien und Metaanalyse *

10 Im Wesentlichen identisch mit 5.

Anmerkung zum Sozialrecht:

In Deutschland muss der Patient wegen der Festbetragsregelung bei teuren Statinen hohe Beträge zuzahlen.

Pharyngitis

TOP 5 in der Kinderheilkunde

11 Verschreiben Sie **kein Antibiotikum** bei Halsentzündung, es sei denn, der (Schnell-)Test auf Streptokokken ist positiv.

- Die meisten Halsentzündungen sind viral bedingt und sprechen nicht auf Antibiotika an. Sie werden jedoch in über 50 % der Fälle verordnet.
- Antibiotikagabe hat immer ein potentielles Risiko für den Patienten, erhöhen die Antibiotikaresistenzen gegen Bakterien und erhöhen die Kosten im Gesundheitswesen unnötig.
- Fehlen von Fieber, cervikaler Lymphknoten, tonsillarem Exsudat und Vorhandensein von Husten sprechen für eine virale Genese des Infektes; Abstrich auf Streptokokken ist unnötig, wenn die vorgenannten Kriterien erfüllt sind.
- Der Nachweis einer Streptokokken-Infektion ist definitiv notwendig, um die Antibiotikagabe zu rechtfertigen.

QUELLE: AHRQ, Cochrane, EE *

Schädel-Hirn-Trauma

12 Veranlassen Sie **keine bildgebenden Verfahren bei leichtem Schädel-Hirn-Trauma** (SHT) ohne Bewusstseinsverlust und anderen Risikofaktoren.

- Bei leichten SHT, d.h. ohne Bewusstseinsverlust, werden im CT nur selten traumatisch bedingte abnorme Befunde erhoben, und falls diese vorliegen, werden nur ganz wenige Kinder operiert. Ein CT erhöht aber die Strahlenbelastung.
- Strahlenbelastung im Kindesalter erhöht das Risiko strahleninduzierter Krebserkrankung. Von 1400 Kindern, die mittels eines Schädel-CTs untersucht werden, bekommt eines später eine Krebserkrankung.
- CAVE: Andere Risikofaktoren, bei denen doch ein bildgebendes Verfah- ▶

*Die Quellen der Empfehlungen

AACE: American Association of Clinical Endocrinology

AAP/AAFP: The American Academy of Pediatrics / American Academy of Family Practice

ACOG: American College of Obstetrics and Gynecology

ACPM: American College of Preventive Medicine

AHCPR: Agency for Healthcare Policy and Research

Ann IM: Annals of Internal Medicine

Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews

EE: Essential Evidence

FDA: US Food and Drug Administration

NAEPP: National Asthma Education and Prevention Program

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

NOF: National Osteoporosis Foundation

USPSTF: US Preventive Services Task Force

Die detaillierten Angaben zu den genannten Quellen und die CURVES- und MERCURY-Studien sind dem Literaturverzeichnis der Originalarbeit [1] zu entnehmen.

ren in Betracht zu ziehen ist, sind Schwindelanfälle, äußere Verletzungen, Auffälligkeiten der neurologischen Funktionen, Alter unter zwei Jahren, Glasgow Koma-Score unter 15, Zeichen einer Schädelbasisfraktur und Unfalltypen mit erhöhter Gefährdung (unter anderem Fahrradunfälle, oder größere Fallhöhe wie 5 Treppenstufen oder mehr).

QUELLE: AAP/AAFP Leitlinien *

13 Überweisen Sie ein Kind mit Trommelfellerguss zu **Beginn dieser Erkrankung nicht zum Facharzt oder in die Klinik.**

- Viele Trommelfellergüsse verschwinden innerhalb von 3 Monaten ohne ernsthafte Komplikationen.
- Gründe für eine Überweisung sind Auffälligkeiten im Kopfbereich, neurologische Störungen, Sprachentwicklungsverzögerungen und sonstige Entwicklungsstörungen, sowie sichtbare Besonderheiten im Bereich des Trommelfells.

QUELLE: AAP/AAFP Leitlinien NICE *

14 Raten Sie Ihren Patienten/Eltern, **keine Erkältungs- oder Hustenmedikamente** einzunehmen.

- Es gibt keine gute Evidenz dafür, dass OTC-Medikamente die Krankheitsdauer von Husten, Schnupfen, Heiserkeit verkürzen oder die Symptome verbessern, und sie schützen auch nicht vor Komplikationen.
- Trotzdem benutzen zehn Prozent der Kinder pro Woche eines dieser Medikamente.

Quelle: AAP, Cochrane, FDA *

15 Verordnen Sie **inhalative Corticoide in der Behandlung des Asthmas** und kontrollieren Sie das Krankheitsbild bei Ihren jüngeren Patienten.

- Kontrolle im Verlauf bei Asthmapatienten (DMP Asthma, Anm. d. Red.) reduziert die Häufigkeit der Vorstellung in der Notfallambulanz und die Krankenhausaufnahme.
- Beachten Sie: Mehr als vier Asthmaanfälle ODER mehr als zwei stationäre Aufnahmen in sechs Monaten erfordern die Gabe oraler Steroide.
- Inhalative Corticoide sind relativ sicher und gut verträglich.

Quelle: NAEPP *

Die häufigsten riskanten Verordnungen

Neben diesen Empfehlungen folgt hier noch der Hinweis auf zwei weitere Studien zu Medikamentenschädigungen.

In einer schottischen Studie [2] bei Allgemeinärzten wurde die Prävalenz der Nebenwirkungen von Medikamenten und Besonderheiten bei der Verordnung von Medikamenten untersucht. Die Autoren führten aufgrund ihrer Ergebnisse eine Fehlerliste mit 15 Punkten auf. Hier einige der wichtigsten riskanten Verordnungen aus dieser Liste:

- NSAR ohne Magenschutz bei Patienten über 75 Jahren
- NSAR-Verschreibung bei Patienten mit Herzerkrankung
- Thrombozytenaggregationshemmer-Verordnung bei Patienten mit laufender Vitamin-K-Antagonisten-Gabe
- NSAR ohne Magenschutz-Medikation bei Ulkusanamnese
- NSAR-Gabe bei Patienten über 65 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung
- Antibiotikaverordnung mit potentielltem Interaktionspotential bei Patienten mit laufender Vitamin-K-Antagonisten-Gabe (z.B. Cotrimoxazol)
- Thiazolidin für Herzinsuffizienzpatienten verschrieben
- Methotrexat nicht mit expliziter Einnahmeanweisung verordnet: Wenn man den Patienten nicht sagt, dass es wöchentlich genommen werden muss, nehmen es manche täglich ein

Mittelohr



**Keine
Husten-
Mittelchen**



Asthma



- Sowohl 2,5 mg wie auch 10 mg Methotrexat verordnet
- Trizyklische Antidepressiva bei Herzerkrankungen verordnet
- NSAR-Verordnung bei Patienten mit laufender Vitamin-K-Antagonisten-Gabe

Bei manchen Kollegen ist das Risiko der Patienten viermal so hoch

Insgesamt hatten bei dieser Studie 139.000 Patienten (von rund zwei Millionen) bedeutsame Arzneimittelnebenwirkungen aufgrund von

- besonderen Erkrankungen (wie z. B. chron. Niereninsuffizienz, Magen-Darm-Geschwüren und Herzerkrankungen) oder
- Arzneimittelinteraktionen (z. B. Vitamin-K-Antagonisten, ACE-Hemmer) oder
- Alter

Von den genannten Patienten hatte **jeder 7. eine Hochrisikoverordnung** in den letzten 12 Monaten erhalten! Das Risiko war besonders erhöht bei Frauen, über 80-Jährigen und Patienten mit vielen Verordnungen (hier mehr als 10), sowie deutlich abhängig vom Praxisinhaber. In einigen Praxen war das Risiko bis zu 4-fach erhöht.

Jeder fünfte Todesfall auf Medikamente zurückzuführen

In einer anderen norwegischen Studie [3] wurden Todesfälle innerhalb von zwei Jahren in einer internistischen Klinik untersucht. 18,2% der in der Klinik verstorbenen Patienten, d.h. **fast jeder 5. Todesfall, war direkt oder indirekt auf die Gabe von Medikamenten zurückzuführen**. Insbesondere waren ältere Patienten mit Mehrfacherkrankungen und Multimedikation betroffen. Die Tabelle 1 verdeutlicht mit etlichen Beispielen, welche letztlich tödlichen Nebenwirkungen bei den verschiedenen Indikationsgruppen auftraten.

Tabelle 1: Potenziell tödliche Nebenwirkungen diverser Medikamentengruppen

Medikamentenklasse	Nebenwirkungen, die letztlich zum Tod führten
Kardiovaskuläre Medikamente	Kardiodepression, Blutdruckabfall, Dehydration, AV-Block, Bronchialobstruktion, Nierenversagen
Antiasthmatica	Arrhythmien, Myokardinfarkte, Herzstillstand
Antithrombotika	Zerebralblutungen, gastrointestinale Blutungen, Herztamponade
Antiiinfektiva	Pseudomembranöse Kolitis, Nierenversagen, Leberversagen, Pankreatitis, Knochenmarksdepression
Antipsychotika, Anxiolytika	Atemdepression, massive Sedierung
Analgetika	Atemdepression, hepatorenales Syndrom, massive Sedierung
NSAR	Blutende gastrointestinale Ulzera

Die Kaliumtablette wurde plötzlich gefährlich

Ein typischer Fall aus dieser Studie zeigt, wie mehrere recht unreflektiert verabreichte Medikamente ein tödliches Zusammenspiel entwickeln können. Eine 72-Jährige erhält wegen leichter Herzinsuffizienz Furosemid, der daraus resultierende Kaliummangel wird mit Kaliumtabletten behandelt. Ins Krankenhaus wird sie wegen einer Pneumonie eingeliefert – die Kliniker behandeln mit einem Cephalosporin. Die Patientin entwickelt daraufhin eine pseudomembranöse Enterokolitis, die nun zusätzlich mit Metronidazol behandelt wird – alle anderen Medikamente werden beibehalten. Der Zustand bessert sich, die Patientin wird entlassen, jedoch nach zwei Tagen im septischen Schock wieder aufgenommen. Sie stirbt auf der Intensivstation.

Die Autopsie zeigt ein großes Ulkus im Ösophagus mit Penetration des Mediastinums und massiver Blutaspersion in beiden Lungen. Im Ulkus fanden sich Reste einer Kaliumtablette. **Damit ergibt sich folgende Kausalkette:** Das Cephalosporinpräparat verursachte eine Kolitis mit massiver Diarrhoe und damit Exsikkose. Trotzdem wurde das Furosemid weiter gegeben, und damit die Dehydration weiter vorange-
trieben. Die Exsikkose wiederum verursachte Schluckstörungen, so dass eine Ka- ►

liumtablette im Ösophagus stecken blieb und das letztlich tödliche Ulkus verursachte.

Ein klassisches Beispiel dafür, dass man bei jedem zusätzlichen Medikament und bei jeder Änderung der Symptomatik die bisherige Medikation gründlich überdenken muss, sonst kann es tödlich enden!

Arzneimittelnebenwirkungen treten häufig auf, sind aber oft vermeidbar!

- Spätestens seit der CAST-Studie, die eine deutliche Übersterblichkeit in der Therapie-Gruppe (bei Klasse-IA-Antiarrhythmica) zeigte, ist eine Gefährdung durch eine vermeintlich notwendige Therapie hinreichend bekannt (siehe Kasten unten auf dieser Seite).
- Wie viele Menschen mussten sterben? In der ursprünglichen CAST-Studie, die 1989 abgebrochen wurde, starb jeder 20. Teilnehmer durch diese Medikamentengruppe!
- Ein Arzneimittel zeigt über pharmakodynamische und pharmakokinetische Wirkungen Therapieerfolge aber möglicherweise auch Nebenwirkungspotentiale.
- Mit unserer Unterschrift auf dem Rezept müssen wir täglich sehr sorgfältig umgehen, damit wir unsere Patienten nicht gefährden! Eine selbstkritische Verordnung kann sowohl tödliche als auch schwerwiegende Nebenwirkungen vermeiden.
- Wenn wir gezielt weniger verordnen, retten wir Patientenleben!

○ Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- 1 The Good Stewardship Working Group: Less Is More; The „Top 5“ Lists in Primary Care. Arch Intern Med. 2011;171(15):1385-1390
- 2 Guthrie, B et al. High risk prescribing in primary care patients particularly vulnerable to adverse drug events: Cross sectional population database in Scottish general practice. BMJ 2011 Jun 21;342:d3514
- 3 Ebbesen, J et al. Drug-Related Deaths in a Department of Internal Medicine. Arch Intern Med. 2001; 161:2317-2323.



Flecainid: CAST-Studie wurde damals wegen erhöhter Sterblichkeit abgebrochen

1987 wurde in der CAST-Studie an 27 Zentren begonnen, Patienten nach einem Herzinfarkt randomisiert und doppelblind einer Behandlung mit Flecainid (Tambacor®; div. Generika), Encainid (außer Handel) und Moricizin (außer Handel) oder Placebo zu unterziehen, wenn sie in einer ersten Test-Phase überhaupt auf die medikamentöse Behandlung mit einer Reduktion der Anzahl ventrikulärer Extrasystolen reagierten. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil die Sterblichkeit in der Verumgruppe größer war.

Heute ist Flecainid nur noch in engen Grenzen zugelassen. Die Fachinformation enthält den Hinweis, dass „bisher für kein Antiarrhythmikum der Klasse I nachgewiesen werden konnte, dass eine Behandlung der Herzrhythmusstörungen eine Lebensverlängerung bewirkt“. Bundesweit wurde Flecainid im vergangenen Jahr dennoch 360.000 mal verordnet und erzielte dabei einen Umsatz von ca. 16 Mio. € (Quelle: Insight health).

Spironolacton und Cotrimoxazol nicht gleichzeitig geben!

Kurze
Meldung

Ältere Herzinsuffizienzpatienten erhalten oft Spironolacton – bei ihnen sollte ein (Harnwegs-) Infekt möglichst nicht mit Cotrimoxazol behandelt werden. Denn damit erhöht sich das Hyperkaliämierisiko im Vergleich zu einer antiinfektiven Behandlung mit Amoxicillin gewaltig. Das haben kanadische Kliniker herausgefunden. Unter 6.903 älteren Patienten unter Spironolacton, die wegen einer Hyperkaliämie stationär aufgenommen wurden, identifizierten sie 306, die zuvor auch ein Antibiotikum eingenommen hatten. Die Multivarianzanalyse ergab, dass Cotrimoxazol das Hyperkaliämierisiko gegenüber Amoxicillin offenbar um das Zwölfwache erhöht.

red

Literatur: BMJ 2011;343:d5228 doi: 10.1136/bmj.d5228 (www.bmj.com/content/343/bmj.d5228.long).

Der
Gastbeitrag

Nachdruck aus
arznei-telegramm
9/2011
(a-t 2011; 42: 74-77)
mit freundlicher
Genehmigung der
Redaktion und des
Verlages des arznei-
telegramm.

Neu auf dem Markt

Dabigatran (PRADAXA) bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern

Dabigatran (PRADAXA) ist seit 2008 zur perioperativen Prophylaxe von Thromboembolien nach Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen (a-t 2008; 39: 55-7). Seit September 2011 steht der oral anzuwendende Thrombinhemmer in Tagesdosierungen von zweimal 150 mg und zweimal 110 mg auch zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern zur Verfügung, die mindestens einen Risikofaktor aufweisen wie frühere zerebrale Ischämie oder systemische Embolie, linksventrikuläre Auswurffraktion unter 40% symptomatische Herzinsuffizienz, Alter mindestens 75 Jahre oder mindestens 65 Jahre plus Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit oder arterielle Hypertonie. Laborkontrollen mit Dosisanpassungen wie bei Cumarinen sind routinemäßig nicht erforderlich, aber auch nicht verfügbar. [1,2]

RE-LY-STUDIE: Die Erweiterung der Zulassung geht auf die dreiarmlige randomisierte RE-LY-Studie zurück, die die beiden Dabigatrandosierungen bei Patienten mit aktuell oder in den sechs Monaten zuvor dokumentiertem Vorhofflimmern und mindestens einem der genannten Risikofaktoren über 12 bis 36 Monate mit Warfarin (COUMADIN) in adjustierter Dosis (INR 2-3) vergleicht. Relevante Herzklappenerkrankung, Schlaganfall vor weniger als zwei Wochen bzw. schwerer Schlaganfall vor weniger als sechs Monaten, erhöhtes Blutungsrisiko und schwerere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) sind Ausschlussgrund. Dabigatran wird unverblindet mit Warfarin verglichen, die Dabigatrandosierungen sind dagegen weder Patienten noch Behandelnden bekannt. [2,3]

Primäres kombiniertes **Zielkriterium** ist das Auftreten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien. Beide Einzelkomponenten separat sowie Todesfälle stellen sekundäre Endpunkte dar, Herzinfarkte, Lungenembolien, transitorische ischämische Attacken und Hospitalisationen weitere prädefinierte Endpunkte. Primäres Sicherheitskriterium sind schwere („major“) Blutungen, definiert als Hämoglobinabfall um mindestens 2 g/dl, Transfusionsbedarf von mindestens zwei Einheiten oder symptomatische kritische Organblutungen. Die primären und sekundären Endpunkte werden von zwei unabhängigen und verblindeten Untersuchern bewertet. Getestet wird unter Adjustierung für multiples Testen auf Nichtunterlegenheit einer der beiden Dabigatrandosierungen gegenüber Warfarin. Bei Nachweis der Nichtunterlegenheit wird auch auf Überlegenheit geprüft. [2,3]

18.133 **Patienten** im mittleren Alter von 71 Jahren nehmen teil. 64% sind Männer, 35% leiden an permanentem Vorhofflimmern, 68% weisen einen CHADS₂-Score von 2 oder größer auf. 50% sind mit oralen Antikoagulanzen und 40% mit Azetylsalizylsäure (ASS; ASPIRIN, Generika) vorbehandelt. Die Patienten werden im Median zwei Jahre und bis auf 20 alle bis zum Studienende nachbeobachtet. Unter Dabigatran brechen 21% und unter Warfarin 17% die Studienmedikation ab. [2,3]

VERGLEICH DER BEHANDLUNGSGRUPPEN: Beide Dabigatrandosierungen sind Warfarin nicht unterlegen. Nur die höhere Dosierung (zweimal 150 mg pro Tag) senkt **Schlaganfälle oder systemische Embolien** signifikant gegenüber Warfarin, und zwar um absolut 0,60% pro Jahr (siehe Ereignisraten^{III} in der Tabelle, Seite 11). [2-4] Dabei sind systemische Embolien insgesamt selten und unter beiden Mitteln nahezu gleich häufig; Schlaganfälle werden dagegen um 0,57% reduziert. Sowohl leichte als auch zu Behinderung oder Tod führende Insulte treten unter

I RE-LY = **R**andomized **E**valuation of **L**ong Term Anticoagulation Therap**Y**

II CHADS = **C**ardiac failure, **H**ypertension, **A**ge, **D**iabetes, **S**troke

III Alle Angaben zu Ereignisraten, auch im Text, sind auf ein Jahr bezogen, ausgenommen die zu gastrointestinalen und hepatischen Störwirkungen, die auf den gesamten Studienverlauf bezogen sind.

der höheren Dabigatrandosierung seltener auf (um 0,21% bzw. 0,36%), ebenso hämorrhagische oder ischämische (um 0,28% bzw. 0,29%). **Kardiovaskuläre Todesfälle** werden gegenüber Warfarin um 0,41% pro Jahr vermindert, die **Gesamtsterblichkeit** grenzwertig signifikant um 0,49%. Unter der niedrigeren Dabigatrandosierung (zweimal 110 mg) sind hämorrhagische Insulte um 0,26% und stationäre Aufnahmen um 1,4% seltener als unter Warfarin. [2-4]

Unter beiden Dabigatrandosierungen^{IV} kommt es tendenziell häufiger als unter Warfarin zu **Myokardinfarkten** (um 0,17% bzw. 0,18%). **Schwere Blutungen** sind unter zweimal 110 mg signifikant (um 0,7%), unter zweimal 150 mg nur numerisch seltener. Schwere Magen-Darm-Blutungen treten unter der höheren Dabigatrandosierung sogar signifikant häufiger auf als unter Warfarin (um 0,49%). Intrakranielle (um 0,44% bzw. 0,53%) und lebensbedrohliche Blutungen (um 0,36% bzw. 0,63%) sind jedoch unter beiden Dosierungen seltener. Zur Abschätzung des **klinischen Nettoeffektes aus Nutzen und Schaden** wird ein kombinierter Endpunkt aus Insult, systemischer oder Lungenembolie, Myokardinfarkt, Tod oder schwerer Blutung prädefiniert. Dieser ist unter zweimal 150 mg signifikant um 0,8% und unter zweimal 110 mg tendenziell um 0,57% seltener als unter Warfarin. [2-4]

Im Vergleich untereinander verursacht die höhere Dabigatrandosierung mehr schwere Magen-Darm-Blutungen (absolut um 0,41%) und mehr schwere Blutungen insgesamt (um 0,45%) als die niedrigere. Sie verhindert aber auch mehr ischämische Insulte (um 0,42%) und mehr Insulte insgesamt (um 0,43%). Beide Dosierungen führen häufiger zu Dyspepsie als Warfarin (11,3% bzw. 11,8% versus 5,8%) und Therapieabbrüchen wegen gastrointestinaler Beschwerden (2,1% bzw. 2,2% vs. 0,6%). Transaminasenanstiege (1,9% bzw. 2,1% vs. 2,2%) und schwere Leberstörungen (0,5% bzw. 0,6% vs. 0,5%) sind unter beiden Mitteln gleich häufig. [2-4]

SUBGRUPPEN: Zahlreiche Subgruppen werden mit Hilfe von Interaktionstests analysiert. Geschlecht, Gewicht oder Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, Diabetes, Hypertonus oder Vorbehandlung mit ASS sowie der CHADS₂-Score haben keinen Einfluss auf die Ergebnisse. [2,3] Bei mit oralen Antikoagulanzen vorbehandelten Patienten sind beide Dabigatrandosierungen so wirksam und mindestens so sicher wie bei unvorbehandelten. [5] Schlaganfälle oder transitorische ➤

IV Ereignisraten im Folgenden – wenn nicht anders bezeichnet – immer in der Reihenfolge: 1. höhere, 2. niedrigere Dabigatrandosierung

Tabelle: Ergebnisse der RE-LY-Studie zum Vergleich von Dabigatran mit Warfarin bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern [2,4]

	Ereignisraten in % / Jahr			Gruppenvergleiche: RR (95% CI) ^b , p-Wert		
	Dabigatran 2x150 mg	Dabigatran 2x110 mg	Warfarin INR 2-3	Dabigatran 2x150 mg vs. Warfarin	Dabigatran 2x110 mg vs. Warfarin	Dabigatran 2x150 mg vs. Dabigatran 2x110 mg
Schlaganfall oder systemische Embolie	1,11	1,54	1,71	0,65 (0,52-0,81), p < 0,001 ^d	0,90 (0,74-1,10), p < 0,001 ^c	0,72 (0,58-0,90), p = 0,004
Schlaganfall, gesamt	1,01	1,44	1,58	0,64 (0,51-0,81), p < 0,001	0,91 (0,74-1,12), p = 0,38	0,70 (0,56-0,89), p = 0,003
hämorrhagisch	0,10	0,12	0,38	0,26 (0,14-0,49), p < 0,001	0,31 (0,17-0,56), p < 0,001	0,85 (0,39-1,83), p = 0,67
ischämisch oder unklar	0,92	1,34	1,21	0,76 (0,59-0,97), p = 0,03	1,11 (0,88-1,39), p = 0,35	0,69 (0,54-0,88), p = 0,002
schwer/tödlich	0,66	0,94	1,01	0,66 (0,50-0,87), p = 0,004	0,93 (0,72-1,21), p = 0,61	0,70 (0,53-0,94), p = 0,02
Tod	3,64	3,75	4,13	0,88 (0,77-1,00), p = 0,051	0,91 (0,80-1,03), p = 0,13	0,97 (0,85-1,11), p = 0,66
kardiovaskulär bedingt	2,28	2,43	2,69	0,85 (0,72-0,99), p = 0,04	0,90 (0,77-1,06), p = 0,21	0,94 (0,79-1,11), p = 0,44
Hospitalisation	20,2	19,4	20,8	0,97 (0,92-1,03), p = 0,34	0,92 (0,87-0,97), p = 0,003	1,06 (1,00-1,12), p = 0,04
Herzinfarkt	0,81	0,82	0,64	1,27 (0,94-1,71), p = 0,12	1,29 (0,96-1,75), p = 0,09	0,98 (0,74-1,30), p = 0,88
Blutung, gesamt	16,42	14,62	18,15	0,91 (0,86-0,97), p = 0,002	0,78 (0,74-0,83), p < 0,001	1,16 (1,09-1,23), p < 0,001
schwer (major)	3,32	2,87	3,57	0,93 (0,81-1,07), p = 0,31	0,80 (0,70-0,93), p = 0,003	1,16 (1,00-1,34), p = 0,04
lebensbedrohlich	1,49	1,22	1,85	0,80 (0,66-0,98), p = 0,03	0,67 (0,54-0,82), p < 0,001	1,21 (0,97-1,50), p = 0,09
intrakraniell	0,32	0,23	0,76	0,40 (0,28-0,60), p < 0,001	0,30 (0,19-0,45), p < 0,001	1,39 (0,85-2,28), p = 0,19
gastrointestinal (schwer)	1,56	1,15	1,07	1,48 (1,18-1,85), p = 0,001	1,08 (0,85-1,38), p = 0,52	1,36 (1,09-1,70), p = 0,006
Nettoeffekt^e	7,11	7,34	7,91	0,90 (0,82-0,99), p = 0,02	0,92 (0,84-1,01), p = 0,09	0,97 (0,88-1,07), p = 0,56

^a Drei Gruppen: Dabigatran 2 x 150 mg/Tag (n = 6.076), Dabigatran 2 x 110 mg/Tag (n = 6.015), Warfarin, INR 2-3 (n = 6.022)

^b RR = relatives Risiko, CI = Konfidenzintervall

^c p-Wert für Nichtunterlegenheit (sonst für Überlegenheit)

^d p-Wert für Nichtunterlegenheit und Überlegenheit

^e Kombinationsendpunkt aus Nutzen und Schaden (s. obenstehenden Text)

ischämische Attacken in der Anamnese beeinflussen die Ergebnisse für Dabigatran eher günstig: Zweimal 110 mg reduzieren dann die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität signifikant und hämorrhagische Insulte deutlicher als bei Patienten ohne solche Vorerkrankungen. [6]

Ein **Alter** über oder unter 75 Jahre hat keinen Einfluss auf die Reduktion von Insulten und Embolien unter Dabigatran, wohl aber auf schwere Blutungen. [2,7,8] Bei den unter 75-Jährigen sind sie unter Dabigatran seltener als unter Warfarin (2,1% bzw. 1,9% vs. 3,4%), bei den über 75-Jährigen dagegen unter zweimal 110 mg gleich häufig wie unter Warfarin (je 4,4%) und unter zweimal 150 mg tendenziell häufiger (5,1%). [8] Intrakranielle Blutungen sind allerdings auch bei über 75-Jährigen unter beiden Dabigatrandosierungen seltener als unter Warfarin (0,4% bzw. 0,37% vs. 1%). [2,8] Da zweimal 110 mg bei diesen Patienten wie in der Gesamtgruppe Insulte und Embolien gegenüber Warfarin aber nicht reduzieren, bietet diese Dosierung für über 75-Jährige keinen generellen Vorteil. [2,7]

Bei über 80-Jährigen werden Insulte und Embolien durch beide Dabigatrandosierungen gegenüber Warfarin ähnlich gemindert (1,8% bzw. 1,9% vs. 2,7%). Intrakranielle Blutungen kommen unter zweimal 110 mg seltener vor als unter Warfarin, numerisch auch gegenüber zweimal 150 mg (0,32% vs. 0,69% [2 x 150 mg] bzw. 1,31% [Warfarin]). Somit erscheinen bei über 80-Jährigen zweimal 110 mg Dabigatran gut begründet. Aus der Anwendung in der Routine wird aber bereits über mehrere tödliche Blutungen auch unter dieser Dabigatrandosis bei über 80-Jährigen berichtet. [9,10] Bei diesen Patienten, besonders mit Niereninsuffizienz und Untergewicht, wird vor der Verwendung schon gewarnt. [11] Für Patienten über 85 Jahre liegen ohnehin keine verwertbaren Daten vor. Bei ihnen sollte Dabigatran nicht eingesetzt werden.

Obwohl zu 80% renal ausgeschieden, beeinflusst die **Nierenfunktion** die Ergebnisse für Dabigatran nicht. [2,3] Bei leichter oder mäßiger Funktionseinschränkung treten Insulte und Blutungen zwar häufiger auf als bei normaler, aber unter Dabigatran und Warfarin in gleichem Verhältnis. Eine Dosisreduktion bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz ist meist nicht erforderlich. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Clearance unter 30 ml/min) ist Dabigatran kontraindiziert. [1,2]

Weitere Analysen bieten Hinweise, dass die **Region der Studiendurchführung** und die **Ethnizität** der Patienten die Ergebnisse beeinflussen: Patienten in westeuropäischen Zentren oder europäischer und arabischer Herkunft scheinen weniger von Dabigatran zu profitieren. [3] Grund könnte eine bessere **Einstellung der INR-Werte** unter Warfarin sein: In europäischen Zentren liegen sie im Mittel mehr als 70% der Studienzeit im therapeutischen Bereich, in allen Zentren zusammen nur mehr als 64%. [2,3] In Zentren mit INR-Werten über mehr als 72,6% im therapeutischen Bereich (oberes Quartil der Studie) verhindern zweimal 150 mg Dabigatran Insulte oder Embolien wahrscheinlich nicht besser als Warfarin (Hazard Ratio [HR] 0,95; Interaktionstest^V p = 0,20). Ischämische Insulte oder Embolien sind numerisch sogar häufiger (HR 1,21; Interaktionstest p = 0,076). Beide Dabigatrandosierungen haben dann beim klinischen Nettoeffekt (HR 1,11 bzw. 1,07; Interaktionstest p = 0,0006 bzw. p = 0,036) und der Mortalität (HR 1,08 bzw. 1,18; Interaktionstest p = 0,052 bzw. p = 0,066) numerisch Nachteile gegenüber Warfarin. In Zentren, in denen die INR-Werte lediglich mehr als 65,5% der Zeit im therapeutischen Bereich liegen (obere zwei Quartile), sind unter der höheren Dabigatrandosierung schwere Blutungen numerisch und schwere Magen-Darm-Blutungen signifikant häufiger als unter Warfarin (HR 1,13-1,16 bzw. 2,00-2,26; Interaktionstest p = 0,03 bzw. p = 0,019). [12] Ob diese Zentren-bezogenen Auswertungen problemlos auf die INR-Einstellung individueller Patienten übertragbar sind, wird kritisch angesehen. [13] Dennoch geben die Daten einen klaren Hinweis darauf, dass Dabigatran bei Patienten mit guter ►

In Europa liegen mit Warfarin bei 70% der Patienten die INR-Werte im therapeutischen Bereich



V Im Interaktionstest wird (mit einem statistischen Verfahren) gemessen, ob ein Subgruppenmerkmal (hier z.B. die Güte der INR-Einstellung in Studienzentren) Einfluss hat auf das Studienergebnis. Ab einem p-Wert von 0,2 im Interaktionstest ist nach IQWiG von einem Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen auszugehen, ab einem p-Wert von 0,05 von einem Beleg. [28]

INR-Einstellung keine Vorteile gegenüber Warfarin bietet. [2,13,27]

STUDIENQUALITÄT: Durchführung und Methodik der Studie weisen Schwächen auf. 32% der Patienten haben einen CHADS₂-Score von 0 oder 1. Nach bisherigen europäischen [14] und amerikanischen Leitlinien [15] sollten solche Patienten mit oralen Antikoagulanzen oder ASS behandelt werden. Vergleiche von Dabigatran gegenüber ASS bei Patienten mit nur einem klinisch relevanten, aber keinem Major-Risikofaktor fehlen. Der Verzicht auf eine Verblindung zwischen Dabigatran und Warfarin könnte zu Verzerrungen bei der Betreuung der Patienten und Erhebung der Endpunkte geführt haben. [7,16] Es fehlen Per-Protokoll-Analysen, die bei Nichtunterlegenheitsstudien zusätzlich gefordert werden und in der Regel zu konservativeren Ergebnissen führen. [17] In der Gesamtschau der Daten scheinen uns die Schwächen der Studie jedoch nicht so gravierend zu sein, dass die Validität der Ergebnisse in Zweifel gezogen werden müsste.

OFFENE FRAGEN FÜR DIE ANWENDUNG IN DER PRAXIS: Je nach Größe und Blutungsrisiko des Eingriffs soll Dabigatran 24 bis 48 Stunden vor Operationen abgesetzt werden, bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion schon zwei bis vier Tage vorher. Ist ein Bridging geplant, soll zwölf Stunden nach der letzten Dabigatrandosis mit Heparin begonnen werden. [1] Das Bridging selbst soll dann wie üblich erfolgen (siehe a-t 2004; 35: 94-6). Publierte Erfahrungen zu diesen Empfehlungen liegen jedoch noch nicht vor. Kardioversionen scheinen unter laufender Therapie möglich: Gut 10% der Patienten in RE-LY werden elektrisch oder medikamentös kardiovertiert. Schlaganfälle oder Embolien und schwere Blutungen sind in den folgenden 30 Tagen unter Dabigatran und Warfarin gleich häufig – bei allerdings geringen Ereignisraten. [18] Die gleichzeitige systemische Anwendung starker Hemmstoffe des p-Glykoproteins wie Ciclosporin A (SANDIMMUN, Generika) oder Itraconazol (SEMPERA, Generika) ist kontraindiziert, die Anwendung von Verapamil (ISOPTIN, Generika), Chinidin (in: CORDICHIN) und Amiodaron (CORDAREX, Generika) erfordert besondere Vorsicht und ggf. eine Dosisreduktion von Dabigatran. [1] Plättchenhemmer wie ASS oder Clopidogrel (PLAVIX, Generika) erhöhen das Blutungsrisiko unter Dabigatran wie unter Warfarin auf das Zweifache, nichtsteroidale Antirheumatika um 50%. [19] Anders als für Cumarine steht bei bedrohlichen Blutungen kein Antidot zur Verfügung.

Bei bedrohlichen Blutungen gibt es kein Antidot

KOSTEN: Die Tagestherapiekosten für Dabigatran liegen 15- bis 20fach über denjenigen für Phenprocoumon (MARCUMAR, Generika). Nach US-amerikanischen Modellrechnungen soll Dabigatran vor allem bei Patienten mit hohem Insult- oder Blutungsrisiko und folglich häufigen INR-Messungen und hohem Betreuungsaufwand kosteneffektiv sein. [20] Solche Analysen sind Länder- und Gesundheitssystem-spezifisch und somit nicht

problemlos auf Deutschland übertragbar. Die Erfahrungen mit der INR-Einstellung sollen in Europa zudem größer, das Netz der Zentren dichter und die Kosten der INR-Messung geringer

Dabigatran im Kostenvergleich (€)				OP	Jahr*
Dabigatran	PRADAXA	Boehringer Ing.	60 Kps. zu 150 mg	106,30	1.293,32
			60 Kps. zu 110 mg	106,30	1.293,32
Phenprocoumon	MARCUMAR	Meda Pharma	98 Tbl. zu 3 mg	21,85	81,38
			PHENPRO ABZ	ABZ Pharma	100 Tabl. zu 3 mg

* bei Tagesdosis von 2 x 150 mg bzw. 2 x 110 mg Dabigatran oder 3 mg Phenprocoumon

sein. [21] Das britische NICE fordert vor einer Erstattung von Dabigatran weitere und für bestimmte Patientengruppen spezifische Kosteneffektivitätsanalysen. [22] Hierzulande liegen die Jahreskosten für Dabigatran derzeit rund 1.000 € über denen für ein Cumarin einschließlich einer (eher häufigen) INR-Messung alle zwei Wochen. Bezogen auf den klinischen Nettoeffekt in RE-LY, bei dem sich unter der höheren Dabigatrandosierung gegenüber Warfarin ein Vorteil von 0,8% pro Jahr ergibt (Number needed to treat = 125/Jahr), müssen für ein verhindertes Ereignis demnach 125.000 € aufgewendet werden. Nicht berücksichtigt bliebe hierbei zwar der in € schwer taxierbare Mehraufwand durch häufigere Arztkontakte unter

Mit Dabigatran steigen die Kosten um 1.000 Euro pro Patient und Jahr

Cumarinbehandlung. Gerade letztere dürften andererseits zur Sicherheit der Antikoagulation beitragen.

RIVAROXABAN UND APIXABAN: Mittlerweile sind auch die beiden Studien zum Vergleich von Rivaroxaban (XARELTO; ROCKET AF^{VI}) und Apixaban (ELIQUIS; ARISTOTLE^{VI}) mit Warfarin in der Prophylaxe von Insulten und systemischen Embolien bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern abgeschlossen und publiziert. [23,24] Sie ähneln nach Größe, Design, Durchführung und untersuchten Endpunkten der RE-LY-Studie. Einzelne methodische Unterschiede könnten jedoch für eine vergleichende Bewertung bedeutsam sein. Nach den publizierten Daten vermindert Rivaroxaban Insulte und Embolien gegenüber Warfarin um 0,5% pro Jahr bei gleicher Rate schwerer Blutungen, Apixaban um 0,33% pro Jahr bei gleichzeitig um knapp 1% reduzierter Rate schwerer Blutungen. Rivaroxaban scheint die Mortalität nicht signifikant um 0,3% und Apixaban signifikant um 0,42% zu reduzieren. Unter keinem der beiden Mittel wird eine Zunahme von Infarkten gegenüber Warfarin beschrieben. Eine kritische Bewertung der Ergebnisse wird erst möglich sein, wenn im Rahmen der Zulassungsanträge den Behörden detaillierte Daten vorgelegt und möglicherweise auch noch nachgereicht werden. Wesentliche Unterschiede im Vergleich zu den Ergebnissen für Dabigatran werden aber derzeit nicht gesehen. [25,26] Beide Faktor-Xa-Inhibitoren sind bisher auch in anderen Ländern nur zur Prophylaxe von Thromboembolien nach Hüft- und Kniegelenksersatz zugelassen (a-t 2008; 39: 109-11 und 2011; 42: 59-60). Die zu erwartenden Zulassungserweiterungen für Rivaroxaban und Apixaban könnten die Preisgestaltung und Bewertung von Dabigatran durchaus noch beeinflussen.

- Mit Dabigatran (PRADAXA) ist erstmals eine per os anwendbare Alternative zu Cumarinen für Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern verfügbar, die einer Antikoagulation bedürfen.
- Dabigatran ist hierfür in Stärken von 150 mg und 110 mg zugelassen, die zweimal täglich eingenommen werden müssen. Laborkontrollen sind für die Routine nicht nötig, aber auch nicht verfügbar.
- Zweimal täglich 150 mg reduzieren gegenüber Warfarin (COUMADIN) die Schlaganfallrate um absolut gut 0,5% pro Jahr. Auch tödliche oder zur Behinderung führende und hämorrhagische Schlaganfälle sind seltener.
- Die kardiovaskuläre Mortalität sinkt um gut 0,4%, die Gesamtmortalität grenzwertig signifikant um knapp 0,5%.
- Schwere Blutungen insgesamt sind unter zweimal 150 mg nicht seltener als unter Warfarin. Unter den schweren Blutungen sind intrakranielle gut 0,4% seltener, gastrointestinale aber knapp 0,5% häufiger.
- Zweimal täglich 110 mg verhindern Schlaganfälle insgesamt nicht besser als Warfarin, wohl aber hämorrhagische. Die Mortalität wird nicht beeinflusst.
- Schwere Blutungen und darunter auch intrakranielle sind unter zweimal 110 mg seltener als unter Warfarin. Gastrointestinale Blutungen nehmen nicht zu.
- Insgesamt erscheinen zweimal 150 mg als die bessere Alternative zu Warfarin als zweimal 110 mg. Dies gilt auch für Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion oder über 75 Jahre. Nur für 80- bis 85-Jährige ist die niedrigere Dosis die bessere Wahl.
- Wegen unzureichender Daten sollte Dabigatran bei Patienten über 85 Jahren nicht angewendet werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz ist es kontraindiziert.
- Unter beiden Dosierungen nimmt die Herzinfarktrate numerisch zu. Übelkeit und Therapieabbrüche wegen Magen-Darm-Beschwerden sind häufiger als unter Warfarin.
- Nach Subgruppenanalysen profitieren Patienten, die in Zentren mit (sehr) gutem

Gut eingestellte
Cumarin-Patienten
profitieren wenig von
Dabigatran



VI ARISTOTLE = Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
ROCKET AF = Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

INR-Monitoring betreut werden, wenig bis gar nicht von einer Umstellung auf Dabigatran.

- Auch unter Berücksichtigung des Wegfalls der INR-Messungen verteuert Dabigatran die Behandlung von nichtvalvulärem Vorhofflimmern erheblich.
- Wir sehen eine mögliche Indikation für Dabigatran vor allem für Patienten mit hohem Insult- und/oder Blutungsrisiko, bei denen sich die INR-Einstellung unter Cumarinantikoagulanzen schwierig gestaltet.

Literatur:

(R = randomisierte Studie)

- 1 Boehringer Ingelheim: Fachinformation PRADAXA 150 mg und 110 mg, Stand Aug. 2011
- 2 EMA: Europ. Beurteilungsbericht (EPAR) PRADAXA, Stand 9. Juni 2011 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf
- R 3 CONNOLLY, S.J. et al.: N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1139-51
- 4 CONNOLLY, S.J. et al.: N. Engl. J. Med. 2010; 363: 1875-6
- R 5 EZEKOWITZ, M.D. et al.: Circulation 2010; 122: 2246-53
- R 6 DIENER, H.C. et al.: Lancet Neurol. 2010; 9: 1157-63
- 7 FDA: Briefing Information, Advisory Committee Meeting 20. Sept. 2010 <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM247244.pdf>
- R 8 EIKELBOOM, J.W. et al.: Circulation 2011; 123: 2363-72
- 9 LEGRAND, M. et al.: Arch. Intern. Med. 2011; 171: 1285-6
- 10 Scrip 2011; Nr. 3562: 1
- 11 JACOBS, J.M., STESSMAN, J.: Arch. Intern. Med. 2011; 171: 1287-8
- R 12 WALLENTIN, L. et al.: Lancet 2010; 376: 975-83
- 13 LANE, D.A., LIP, G.Y.H.: Lancet 2010; 376: 935-7
- 14 CAMM, A.J. et al.: Eur. Heart J. 2010; 31: 2369-429
- 15 FUSTER, V. et al.: Europace 2006; 8: 651-745
- 16 Therapeutics Letter, Jan.-März 2011 <http://www.ti.ubc.ca/sites/ti.ubc.ca/files/80.pdf>
- 17 CPMP: Points to Consider on Switching between Superiority and Non-Inferiority, 27. Juli 2000; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003658.pdf
- R 18 NAGARAKANTI, R. et al.: Circulation 2011; 123: 131-6
- 19 Boehringer Ingelheim: Briefing Document, Advisory Committee Meeting 20. Sept. 2010; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM226009.pdf>
- 20 SHAH, S.V., GAGE, B.F.: Circulation 2011; 123: 2562-70
- 21 BRUCE, F.: Scrip News, 17. Aug. 2011
- 22 NICE: Presseerklärung vom 17. Aug. 2011; <http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/DabigatranForAFConsultation.jsp>
- R 23 PATEL, M.R. et al.: N. Engl. J. Med. 2011; 365: 883-91
- R 24 GRANGER, C.B. et al.: N. Engl. J. Med. 2011; online publiziert am 28. Aug. 2011
- 25 del ZOPPO, G.J., ELIASZIW, M.: N. Engl. J. Med. 2011; 365: 952-3
- 26 MEGA, J.L.: N. Engl. J. Med. 2011; online publiziert am 28. Aug. 2011
- 27 DOUKETIS, J.D.: Pol. Arch. Med. Wiewn 2011; 121: 73-80
- 28 IQWiG: Allgemeine Methoden. Entwurf für Version 4.0, 9. März 2011 https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Entwurf_Methoden_Version_4-0.pdf

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

Bundesverdienstkreuz für Arzneimittel-kritisches Denken

Wolfgang Becker-Brüser ist Arzt, Apotheker und verantwortlicher Redakteur des *arznei-telegramm*. Jetzt hat er das Bundesverdienstkreuz bekommen. Die Berliner Gesundheitssenatorin, die ihm das Verdienstkreuz überreichte, begründete die Verleihung: „**Er hat sich um die Schaffung von mehr Rationalität und Sicherheit bei der medikamentösen Therapie verdient gemacht.** Das verdient Anerkennung, denn unabhängige Informationen über Arzneimittel sind heute sowohl für die Ärzte- und Apothekerschaft als auch für Patientinnen und Patienten von großer und zunehmender Bedeutung.“ Genau deswegen drucken wir hier auch immer wieder Beiträge aus Becker-Brüser's *arznei-telegramm* nach. Sie tragen zu einer Verbesserung der Pharmakotherapie in der Praxis bei – was ja auch unser Ziel ist. Und den Geehrten fordern wir ganz lapidar auf: Bitte weiter so!

red

Was bedeuten die neuen Antikoagulanzen für meinen Praxisalltag?

Dr. med. Jutta Witzke-Gross

Seit September 2011 steht uns für die Indikation Thromboembolieschutz bei Vorhofflimmern mit Pradaxa® (Dabigatran) erstmals eine Alternative zur oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung. Weitere neue orale Antikoagulantien werden für die Indikation Vorhofflimmern zur Zeit noch getestet, oder ihre Hersteller haben die Zulassung beantragt. Anlass für uns, diese neuen Präparate, die sicherlich einen deutlichen Zugewinn für Patienten wie auch Ärzte darstellen, nicht nur durch eine rosarote Brille zu sehen, sondern auch kritisch zu betrachten.

A: Dabigatran (Pradaxa®):

Mit dieser Substanz und den Details der dazu vorliegenden Studien beschäftigt sich der Beitrag auf den vorherigen Seiten ausführlich. Hier sollen daher nur die praxisrelevanten Aspekte betrachtet werden.

Die Zulassung von Dabigatran zum Thromboembolieschutz bei Vorhofflimmern beruht weitgehend auf der RE-LY-Studie [1]. Das Präparat steht in der Dosierung 110 und 150 mg/Tab. zur Verfügung.

Was ist beim Einsatz des Präparates besonders zu beachten?

1 Die Indikation:

1.1. es muss sich um **nicht valvuläres** Vorhofflimmern handeln (→ bei Vorhofflimmern, z.B. auf der Basis einer Mitralklappeninsuffizienz oder -stenose, ist es nicht zugelassen) **und** es muss einer oder mehrere der folgenden **Risikofaktoren** vorhanden sein: vorausgegangener Schlaganfall, transitorisch-ischämische Attacke oder systemische Embolie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 40%, symptomatische Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse größer gleich 2; Alter größer gleich 75 Jahren oder größer gleich 65 Jahren einhergehend mit Diabetes mellitus, koronarer Herzerkrankung oder arteriellem Hypertonus.

1.2. Zurückhaltung geboten ist aus unserer Sicht aufgrund einer noch nicht ausreichenden Datenlage bei Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern, bei denen ein Rhythmisierungsversuch vorgesehen ist. Des Weiteren ist eine enge klinische Überwachung bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 bzw. über 110 kg notwendig. Bei erhöhten Leberwerten (über das 2fache der oberen Norm) darf Dabigatran nicht eingesetzt werden.

1.3. Cave: Nierenfunktion! Ein **Rote-Hand-Brief** weist auf die Bedeutung der Nierenfunktion hin: **Vor Therapiebeginn** sollte die **Kreatinin-Clearance** bestimmt werden; liegt sie unter 30ml/min, ist Dabigatran kontraindiziert. Bei klinischen Situationen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, sind engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion angezeigt, ansonsten sollte bei Patienten >75 Jahre oder bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion diese zumindest einmal jährlich überprüft werden. **Hierzu reicht die Bestimmung des S-Kreatinins oft alleine nicht aus, sondern es wird die Bestimmung der Kreatinin-Clearance gefordert.** Gegebenenfalls ist eine Dosisreduktion des Dabigatrans notwendig.

2 Interaktionen mit Transportern (Dabigatran ist ein Substrat des Effluxtransporters P-Glycoprotein):

Bei gleichzeitiger Gabe von starken P-Glycoprotein-Hemmern wie Amiodaron, Dronedaron, Verapamil, Clarithromycin und Chinidin kann es zu einer Erhöhung des Dabigatran-Plasmaspiegels kommen → Dosisreduktion empfohlen.

Bei gleichzeitiger Einnahme eines starken P-Glycoprotein-Induktors wie ►

Vorsicht mit
gleichzeitiger
Verordnung von
Clarithromycin



Rifampicin, Carbamazepin aber auch Johanniskraut ist mit einer Verringerung des Dabigatran-Spiegels zu rechnen.

3 die Dosierung und Applikation:

Dabigatran bedarf aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit einer **zweimaligen Einnahme**. Was passiert, wenn der Patient des öfteren vergisst, zum Beispiel abends, seine Tablette einzunehmen?

Da Dabigatran sehr feuchtigkeitsempfindlich ist, darf es nur im Originalbehälter (Blister) aufbewahrt und kurz vor der Einnahme entnommen werden. **Eine Vorbereitung der Wochenration in Pillenboxen ist somit nicht möglich**. Außerdem sollen die Tabletten nicht durch die Folie durchgedrückt werden, sondern die **Folie soll abgezogen werden. Dies bedeutet ein erschwertes Handling**.

4 laborchemische Messung der Wirksamkeit:

Im Gegensatz zu den oralen Vitamin-K-Antagonisten sind keine routinemäßigen Laborkontrollen notwendig – es sind aber auch keine vorhanden. Eine annähernde Abschätzung der erzielten Gerinnungshemmung ist über die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) möglich, allerdings ist die Sensitivität eingeschränkt. Falls erforderlich sollten, laut Fachinformation, andere quantitative Tests mit höherer Sensitivität wie die Bestimmung der Thrombinzeit durchgeführt werden.

5 Führung des Patienten:

Da die Patienten nicht mehr zu den regelmäßigen INR-Kontrollen kommen, **gibt es deutlich weniger Arzt-Patienten-Kontakte**, was eventuell zu einer **schlechteren Führung** des Patienten führen kann.

6 Bridging:

bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder größerem operativen Eingriff soll Dabigatran entsprechend der Fachinformation je nach Nierenfunktion 2 bis 4 Tage vorher abgesetzt werden. Bezüglich der Umstellung auf ein parenterales Antikoagulum wegen gleichzeitig vorliegendem hohem Thromboembolierisiko wird in der Fachinformation empfohlen, mit der ersten Gabe des parenteralen Antikoagulum 12 Stunden nach der letzten Dabigatran-Dosis zu warten.

7 „Triple-Therapie“:

Mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko ist auch unter Dabigatran bei den Patienten zu rechnen, die wegen ihrer koronaren Herzkrankheit eine duale Plättchenhemmung benötigen (siehe auch unter Apixaban).

Für welche Patienten sehen wir beim jetzigen Wissensstand eine Indikation für Dabigatran?

Vorausgesetzt natürlich, dass die Indikation und ihre Einschränkungen für Dabigatran (s.o.) beachtet werden und die Compliance des Patienten entsprechend ist, kommen in Frage:

- Patienten mit stark schwankenden INR-Werten
- Patienten, bei denen keine regelmäßigen INR-Kontrollen gewährleistet sind
- Patienten, die Phenprocoumon (Marcumar®, Generika) nicht vertragen
- und letztendlich der Patient, dessen Compliance wegen seiner Skepsis gegenüber Vitamin-K-Antagonisten zu schlecht ist.

B: Rivaroxaban (Xarelto®):

Basierend auf den Ergebnissen der **ROCKET AF-Studie** [2] versucht Rivaroxaban ebenfalls die Zulassung für die Indikation Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern zu bekommen. In dieser Studie wurde 1x20mg Rivaroxaban/Tag gegenüber Warfarin getestet. In der Intention-to-treat-Analyse fand sich keine Inferiorität gegenüber dem Vitamin-K-Antagonist. In der On-Treatment-Analyse zeigte sich eine 21%ige relative Risikoreduktion für Schlaganfall und systemische Throm- ➤



Dabigatran darf erst unmittelbar vor der Einnahme aus dem Blister entnommen werden

Mit Cumarinen gut eingestellte Patienten sollten auf keinen Fall umgestellt werden.

Andererseits: Wie viele eigentlich notwendige Therapien mit Cumarinen werden wegen des Aufwands erst gar nicht durchgeführt?

boembolien im Vergleich zu Warfarin. Die Häufigkeit von Majorblutungen war mit Warfarin vergleichbar, intrazerebrale und tödliche Blutungen traten weniger auf.

Von der FDA ist bisher keine Zulassung des Präparates für die Indikation Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern erfolgt, u.a. deswegen, weil in der Studie in der Warfarin-Gruppe ein therapeutischer INR-Wert nur zu 65% der Zeit nachgewiesen wurde und in der Intention-to-treat-Analyse die Ergebnisse im Vergleich zu Warfarin nicht signifikant waren.

Vorteil von Rivaroxaban gegenüber Dabigatran wäre die Einmalgabe.

C: Apixaban (Eliquis®):

AVERREOS-Studie [3]: 2x5 mg Apixaban wurden gegen 80-350 mg ASS pro Tag an Patienten getestet, für die eine Warfarin-Therapie ungeeignet war oder die die Warfarin-Einnahme ablehnten. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da die Zwischenergebnisse für Apixaban eine Risikominderung von 55% für Schlaganfälle und systemische Embolien gegenüber ASS ergaben.

ARISTOTLE-Studie [4]: an über 18 000 Patienten mit Vorhofflimmern und zumindest einem zusätzlichen Risikofaktor wurde die Nicht-Inferiorität von Apixaban (2x5mg) gegen Warfarin getestet. Apixaban war dem Warfarin in der Verhinderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien signifikant überlegen (1,27% vs. 1,60%). Es verursachte signifikant weniger Blutungen (2,13 vs. 3,09) und resultierte in einer niedrigeren Mortalität (3,52% vs. 3,94). Wie die Autoren der Studie in ihrer Schlussfolgerung berechnen, werden pro 1000 mit Apixaban für 1,8 Jahre behandelte Patienten im Vergleich zu Warfarin 6 Schlaganfälle, 15 schwere Blutungen und 8 Todesfälle verhindert.

Apixaban hat noch keine Zulassung für die Indikation Thromboembolieschutz bei Vorhofflimmern.

Die oben gemachten Einschränkungen für Dabigatran dürften genauso für Apixaban gelten. So wurde zum Beispiel eine Studie mit Apixaban bei akutem Koronarsyndrom [5] vorzeitig abgebrochen, da die Hinzugabe von Apixaban zur Therapie mit Plättchenaggregationshemmern nach akutem Koronarsyndrom die Anzahl schwerer Blutungen erhöhte, ohne erneute koronare Ereignisse signifikant zu senken.

D: Edoxaban:

ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie [6]: an über 21.000 Patienten wird Edoxaban 1x30 mg/Tag bzw. 1x60 mg/Tag gegen Warfarin getestet. Ergebnisse werden in etwa zwei Jahren erwartet.

Somit liegen mit den neuen oralen Antikoagulantien für die Indikation Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern Ergebnisse von großen Studienpopulationen vor bzw. werden erwartungsgemäß aber bisher nur Dabigatran. Die Zukunft wird weisen, ob diese neuen Medikamente im Praxisalltag das halten, was sie versprechen.

○ Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- 1 Connolly SJ et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51
- 2 Patel MR et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91
- 3 Connolly SJ et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-17
- 4 Granger ChB et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92
- 5 Alexander JH et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrom. *N Engl J Med* 2011; 365: 699-708
- 6 Ruff CT et al. Evaluation of the novel Factor Xa Inhibitor Edoxaban in Patients with Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2010 Oct; 160(4): 635-41

Sekundärprävention bei kardiovaskulären Krankheiten

Risiko beim Absetzen von niedrig dosiertem ASS

Für Sie
gelesen

Dr. med. Klaus Ehrental

Immer wieder stellt sich die Frage nach der **notwendigen Dauer einer niedrig dosierten ASS-Prävention** bei einem kardiovaskulären Ereignis oder Krankheitsbild [1] (Herzinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina pectoris, AVK oder Vorhofflimmern), die derzeit in den entsprechenden Leitlinien als Standardbehandlung in der Sekundärprävention bei KHK angesehen wird [2,3], obwohl die Hälfte der Patienten diese Behandlung abbricht.

Studien zeigten, dass nach einem Absetzen von ASS kardiale Ereignisse mit Ischämie und auch mit Todesfolgen häufiger auftraten, sowohl bei Patienten, die einen Koronarstent und neben ASS auch noch Clopidogrel erhalten hatten als auch bei Patienten ohne Stent mit ASS-Sekundärprävention nach Herzinfarkt oder KHK [4].

Da das Absetzen von ASS die unterdrückte Thrombozytenaggregation in wenigen Tagen wieder aufleben lässt, sind dadurch thrombotische Ereignisse bald danach häufiger zu erwarten, auch unabhängig von der Dauer einer vorangegangenen niedrig dosierten ASS-Behandlung [5].

Studienziel und -Design

Um das Risiko nach dem Absetzen von niedrig dosiertem ASS in der Sekundärprävention bei kardiovaskulärer Krankheit genauer zu beleuchten, hat Garcia Rodriguez vom Forschungsinstitut CEIFE in Madrid in einer aufwendigen retrospektiven Fall-Kontroll-Studie [5] Daten des britischen „Health Improvement Network“ (mit seinen mehr als 7 Millionen, im Computer erfassten Patientengeschichten aus Hausarztpraxen in Großbritannien) von insgesamt 39.513 Patienten untersucht und ausgewertet. Als Endpunkte waren nichttödlicher Herzinfarkt und Tod durch KHK nach Absetzen von niedrig dosiertem ASS zur Sekundärprävention bei kardiovaskulärer Erkrankung als Einzelendpunkte und kombiniert definiert.

Die Patienten dieser retrospektiven Untersuchung waren 50 bis 84 Jahre alt. Sie hatten zuvor in den Jahren zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2007 täglich 75 bis 300 mg ASS zur Sekundärprävention wegen einer kardiovaskulären Erkrankung (definiert als Angina pectoris, stabil und instabil, ischämische Herzkrankheit, Herzinfarkt, cerebrovaskuläre Erkrankung, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke) erhalten.

Die Nachbeobachtungszeit, um einen tödlichen oder überlebten Herzinfarkt bei kardiovaskulärer Erkrankung nach dem Absetzen von ASS nachzuweisen, betrug durchschnittlich 3,2 Jahre.

Ergebnisse

1.222 Patienten von den 39.513 Ausgangsfällen mit niedrigdosierter ASS-Behandlung wegen kardiovaskulärer Erkrankung hatten einen Herzinfarkt erlitten, davon 876 einen nichttödlichen und 346 waren an ihrer KHK oder an einem tödlichen Infarkt verstorben. 12,2% dieser 1.222 Patienten hatten innerhalb der vorangegangenen 90 Tagen vor ihrem Herzinfarkt ihr ASS abgesetzt.

In einer sorgfältig ausgewählten randomisierten Kontrollgruppe von 5000 Patienten aus der Ausgangsgruppe von 39.513 Patienten, die keinen Herzinfarkt erlitten hatten, hatten im gleichen Zeitraum nur 11% innerhalb von 90 Tagen zuvor ASS abgesetzt.

Daraus errechneten die Autoren ein um 63 Prozent erhöhtes Risiko. Das ►

entspricht einer Rate Ratio (RR) von 1,63 für einen nichttödlichen Herzinfarkt nach Absetzen von niedrig dosiertem ASS bei kardiovaskulärer Vorerkrankung. Das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) lag zwischen 1,23 und 2,14

Das Risiko für eine Summe aus tödlichen und nichttödlichen Herzinfarkten war ebenfalls signifikant erhöht (RR 1,43; 95%-KI 1,12-1,84). Für tödliche Infarkte nach Absetzen von ASS fand sich jedoch nur eine Tendenz (RR 1,07; 95%-KI 0,67-1,69).

Nach Garcia Rodriguez kamen auf 1.000 Patienten, die das verordnete niedrigdosierte ASS absetzten, 4 Patienten, die deswegen einen nichttödlichen Herzinfarkt erlitten.

Praxis-Tipp: Kein zusätzliches Ibuprofen!

Nimmt ein Patient niedrig dosiertes ASS, muss man mit der zusätzlichen Gabe von Ibuprofen vorsichtig sein: Wird es zusammen mit dem ASS oder bis zu 8 Stunden zuvor eingenommen, bewirkt man einen ähnlichen Effekt wie beim Absetzen von ASS: Die Thrombozyten-Aggregation wird nicht mehr gehemmt. Der Grund: Ibuprofen bindet reversibel an die Cyclooxygenase und verhindert dabei die – irreversible – Bindung von ASS. Wenn sich Ibuprofen dann wieder löst, ist kein ASS mehr da, um die Thrombozytenfunktion irreversibel zu blockieren – das Risiko ist so hoch wie ohne ASS-Gabe. Aus dem gleichen Grund sollte man auch mit Naproxen und anderen COX-1-hemmenden NSAR vorsichtig sein.

Bei den statistischen Analysen wurden als zusätzliche Risikofaktoren Lebensstilfaktoren und weitere Krankheiten in der Studie untersucht und dabei sowohl die Häufigkeiten eines nichttödlichen als auch eines tödlichen Infarktes bei niedrigdosierter ASS-Einnahme berechnet. Weiterhin wurden verschiedene Lebensstilrisiken aufgelistet (Raucher, NSAR-Anwender, Statin-Anwender, COPD-Patienten, Diabetiker, Patienten mit Vorhofflimmern usw.), was hier nicht weiter dargestellt werden soll. Als Kern der Aussage wurde jedoch die erhöhte Herzinfarktgefahr beim Absetzen von ASS herausgearbeitet, die sonstigen Risikofaktoren erschienen nach der Multivarianzanalyse nicht ursächlich für die gefundenen statistischen Unterschiede.

Weitere Diskussion:

Der Editorist des BMJ, Giuseppe Biondi-Zoccai aus Modena (Italien), leitet aus den gefundenen vermehrten Herzinfarkten bei ASS-Abbrechern die Aufforderung (an die Patienten) ab, ASS nicht ohne Grund abzusetzen, wenn auch die Gründe für die retrospektiv gezeigte Infarkt-Häufung nach Absetzen von ASS bei kardiovaskulärer Erkrankung nicht sicher zu benennen sind. Andere Begründungen fehlen, wären theoretisch aber möglich. Er fordert deswegen hierzu weitere Untersuchungen.

Andere Begründungen fehlen, wären theoretisch aber möglich. Er fordert deswegen hierzu weitere Untersuchungen.

Bedeutung



Was bedeutet das für unsere Praxis ?

- Niedrigdosiertes ASS sollte sowohl bei einer Sekundärprophylaxe nach einer koronaren Stentimplantation (auch bei einer zusätzlichen temporären Clopidogrel-Therapie) oder nach kardiovaskulären Ereignissen als auch bei einer kardiovaskulären Erkrankung ohne akute Ereignisse nicht eigenmächtig und ohne Grund (wie beispielsweise wegen gastrointestinaler Beschwerden) abgesetzt werden.
- Die Patienten sollten vorsichtig über die Konsequenzen eines eigenmächtigen Absetzens aufgeklärt werden.
- Nach dem Absetzen von niedrigdosiertem ASS bei kardiovaskulären Risikopatienten – aus welchen Gründen auch immer – ist wegen der erhöhten Herzinfarktgefahr eine vermehrte ärztliche Betreuung erforderlich. Bei Verschlechterung ihrer kardiovaskulären Probleme sollten sich die Patienten frühzeitig an einen kardiologisch versierten Arzt wenden.
- Unter Berücksichtigung der Gesamtsituation sollte niedrigdosiertes ASS zur Sekundärprophylaxe einer kardiovaskulären Erkrankung langdauernd, mitunter lebenslänglich, weitergegeben werden.
- Im Alter konnten keine herausragenden Kontraindikationen für niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prävention beobachtet werden. Trotzdem sollten ►

Senioren mit anaziden Mägen und/oder gastrointestinalen Beschwerden sorgfältig beobachtet werden sowie bei Bedarf Stuhluntersuchungen auf okkultes Blut vorgenommen werden.

- Notfalls muss eine ASS-Medikation auch einmal wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden und eine entsprechende kardiologische und klinische Überwachung verstärkt werden (z.B. mit besserer RR-Einstellung, Magen-Schonkost, Nikotinabstinenz, Alkoholreduktion).

○ Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- 1 Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86
- 2 Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al.: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2130-2139
- 3 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375-2414
- 4 Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al.: A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-2674
- 5 Garcia Rodriguez LA, Cea-Soriano L, Martin-Merino E, Johansson S: Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ* 2011;343:d4094 doi: 10.1136/bmj.d4094

Wie reagiert das Gewicht auf einzelne Ess- und Lebensgewohnheiten?

Für Sie
gelesen

Dr. med. Klaus Ehrental

Will man die derzeit üblichen Gesundheitsempfehlungen, durch Gewichtsreduktion das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren, Schäden durch Übergewicht und Diabetes zu vermeiden usw., auf einen Nenner bringen, liest man derzeit überall dasselbe: „Iss weniger und streng Dich mehr an“. Aber: nützen die empfohlenen Maßnahmen zum Abnehmen wirklich, wie viel oder wie wenig helfen sie?

Um hierzu verlässliche Aussagen machen zu können, haben Mozaffaria et al. von der Abteilung für Kardiovaskuläre Medizin an der Harvard Medical School und weiteren Kliniken und Instituten der Harvard-Universität in Boston eine prospektive Untersuchung an insgesamt 120.877 US-amerikanischen Frauen und Männern aus drei getrennten Kohorten durchgeführt: der „Nurses' Health Study“ (NHS) mit 20 Jahren Nachbeobachtung von 1986 bis 2006, der „Nurses Health Study II“ (NHS II) mit 12 Jahren Nachbeobachtung von 1991 bis 2003 und der „Health Professionals Follow-up Study“ (HPFS) mit 20 Jahren Nachbeobachtung von 1986 bis 2006 [1].

Bei Studienbeginn waren bei allen Teilnehmern Alter, Gewicht und BMI zusammen mit den Ernährungs- und Lebensgewohnheiten dokumentiert worden. Die Wirkung von Essgewohnheiten und Lebensstilfaktoren auf das Körpergewicht wurde dann in vierjährigen Intervallen durch Befragungen und Nachkontrollen ermittelt. Die geschlechtsspezifischen und sonstigen Ergebnisse waren in den 3 Kohorten ähnlich und wurden deshalb in einer invers-variabel gewichteten Metaanalyse gepoolt.

Ergebnisse:

In jeder der 4-Jahresperioden gewannen die Teilnehmer durchschnittlich 1,52 kg an Gewicht hinzu. Das bedeutet, dass das Durchschnittsgewicht nach zehn Jahren um etwa 5 kg zugenommen hatte und im Alter nach 20 bis 30 Jahren eine durchschnittliche Gewichtszunahme von etwa 10 bis 20 kg zu erwarten ist. Bei der weiteren Analyse kamen für die jeweiligen Ernährungsgewohnheiten folgende ➤

Gewichtsänderungen pro vierjähriger Untersuchungsperiode heraus:

Zunahmen durch regelmäßige Fehlernährung ($p \leq 0,005$) mit:

Kartoffelchips, täglich verzehrt	+ 0,77 kg
häufig Kartoffeln in der täglichen Ernährung	+ 0,58 kg
Zucker-gesüßte Getränke	+ 0,45 kg
rotes Fleisch (z.B. Kotelett, Steak)	+ 0,43 kg
verarbeitetes Fleisch (z.B. Hamburger)	+ 0,42 kg
kombinierte Fehlernährung	+ 1,78 kg

Abnahmen durch gewohnheitsmäßige Ernährung ($p \leq 0,005$) mit:

Gemüse	- 0,58 kg
Vollkornprodukten	- 0,17 kg
Obst	- 0,22 kg
Nüssen	- 0,26 kg
Joghurt (rein)	- 0,37 kg

Ein Fünftel der Studienteilnehmer mit ungünstigen Ernährungsgewohnheiten hatten innerhalb von 4 Jahren etwa 1,81 kg zugenommen. Das entspricht dem durchschnittlichen Gewichtszuwachs der US-Bevölkerung.

Die folgenden weiteren Lebensstilfaktoren waren ebenfalls unabhängig von der Ernährung mit deutlichen Gewichtsveränderungen nach 4 Jahren assoziiert ($p < 0,001$):

Körperliche Aktivitäten verringerten das Gewicht	- 0,80 kg
--	-----------

Im Gegensatz dazu wirkten nach jeweils 4 Jahren nachteilig auf das Körpergewicht:

Alkohol pro tägl. Drink (je 8 g reinem Alkohol)	+ 0,19 kg
Rauchen (akut abstinente)	+ 2,35 kg
Raucher (frühere Raucher)	+ 0,19 kg
Schlaf <6 oder >8 Std täglich	+ 0,14 kg
Tägliches Fernsehen pro Stunde	+ 0,14 kg

Erstmals konnte somit an einer großen Bevölkerungsstudie über insgesamt 1.570.808 Personen-Jahre bei 120.877 US-amerikanischen Männern und Frauen, die aus drei Kohorten (NHS: 50.422 Frauen, NHS II: 47.898 Frauen und HPFS: 22.557 Männer) bestanden, eine statistisch korrekt ermittelte Beziehung zwischen Essgewohnheiten und dem Lebensstil zur Entwicklung des Körpergewichtes im Verlauf von 12 bis 20 Jahren dargestellt werden. Die Ergebnisse wurden ermittelt aus den Gewichtsänderungen jeweils nach 4 Jahren.



Möglichst einfache Empfehlungen, zum Beispiel:

Lassen Sie die Kartoffelchips im Laden-Regal stehen, essen Sie nicht beim Fernsehen!

- Die individuelle Ernährung ist ein sehr wichtiger Faktor für die weitere Entwicklung des Körpergewichtes und damit für zahlreiche gesundheitliche Risikofaktoren. Sie kann nicht überschätzt werden.
- Die notwendige ärztliche Beratung sollte sich nicht damit zufrieden geben, allgemeine Ratschläge zu geben (z. B. „Insgesamt weniger essen“, „Abends nichts Warmes mehr essen“ usw.), sondern besonders die Auswahl der Speisen im Fokus haben.
- **Positive Vorschläge: Bevorzugen von** Gemüse, Obst, Nüssen, reinem Joghurt und Vollkornprodukten statt Weißmehlprodukten ist durchaus wirksam zur Gewichtsreduktion.
- **Negative Vorschläge: Vermeiden von** Kartoffelchips, übermäßig vielen ➤

stärkehaltigen Kartoffelprodukten, gesüßten Getränken, zuviel Fleisch (besonders als Hamburger, Würstchen, Boulette usw.) hat sich als wirksam zum Abnehmen gezeigt.

- **Negative Vorschläge: Vermeiden von** industriell hergestellten (Fertig-) Nahrungsmitteln wie Weißbrot, Hamburger, Süßgetränken, Süßigkeiten, Fast Food usw. ist ebenfalls hilfreich zur Gewichtsreduktion. Das ist besonders auch bei Kindern und Jugendlichen wichtig.
- Angesichts zahlreicher unterschiedlicher Diättempfehlungen zum Abnehmen ist es sinnvoll, sich auf die hier als wirksam nachgewiesenen Vorschläge sowie einfache und umsetzbare Empfehlungen zu beschränken, damit die ärztliche Beratung nicht Patient und Arzt gleichermaßen frustriert.

Vorschläge aus der Praxis zur Verbesserung des Umganges mit dem Essen:

- Wichtige Empfehlungen: Bewusst und langsam essen, dabei die Speisen riechen und schmecken. 20 bis 30 Minuten Essdauer sind sinnvoll. Nicht beim Fernsehen, beim Zeitungslesen, bei Streitgesprächen essen, damit die natürliche Essbefriedigung („Ich bin satt“) auch wahrgenommen wird und so automatisch die dem Menschen natürliche Menge eingehalten werden kann.
- Übermäßiges Würzen, Pfeffern, Süßen oder Salzen der Speisen stört und vermindert die Geschmackswahrnehmung und kann zu gewohnheitsmäßigen Fehlernährungen führen.
- Von Bert Brecht stammt der Satz: „Man kann eher eine Revolution im Lande anzetteln, als die Mahlzeiten der Menschen um eine Stunde verschieben“ – das heißt: Essfreude und Essgenuss sind bei den meisten Menschen von zentraler Bedeutung. Sie müssen deswegen bei allen individuellen Beratungen im Mittelpunkt bleiben. Das gilt sogar für Demente.
- Beratungen zu Lebensstiländerungen sind ebenfalls häufig notwendig und wichtig. Sie müssen die persönlichen Vorlieben und Notwendigkeiten unserer Patienten individuell berücksichtigen. Eine Motivierung zu Bewegungsförderung, Bemühungen um Abstinenz beim Rauchen und beim Alkoholgenuss, das Anstreben einer physiologischen Schlafdauer zwischen 6 und 8 Stunden und die Vermeidung von übermäßigem Fernsehkonsum helfen nachweisbar beim Abnehmen.

○ Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- 1 Mozaffarian, D, Tao Hao, Rimm EB, Willett WC, Hu FB: Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men. New Engl J Med 2011;364:2392-2404

Passivrauchen vermeiden: Preiswerter lassen sich Infarkte nicht verhindern

Wie die Tabaklobby Tatsachen zu verschleiern versucht – 2. Teil

Dr. med. Klaus Ehrenthal

Nachdem wir im letzten Heft den ersten Teil der Antrittsvorlesung des Pneumologen Dr. Jürg Barben in Basel zu den vielfältigen Problemen des aktiven und passiven Umganges mit Nikotin aus Tabakrauch und deren gesundheitlichen Folgen besprochen hatten, gehen wir hier nun auf den zweiten Teil des inzwischen im Schweizer Medizinischen Forum veröffentlichten Textes [1,2,3] ein. Dabei werden die Probleme des Passivrauchens und die Strategien der Tabaklobby näher beleuchtet. Schließlich werden Notwendigkeiten und Empfehlungen für gesetzgeberische und ärztliche Maßnahmen angesprochen.

Passivrauchen – Studien und Fakten

Zahlreiche Studien und Untersuchungsergebnisse der letzten 20 Jahre haben gezeigt, dass Passivrauchen zu den gleichen Schädigungen und Erkrankungen wie aktives Rauchen führt [4,5]. Da der Passivrauch zu 85% aus dem beim Abbrennen der Zigarette entstandenen Nebenstromrauch besteht [6], und die Temperatur **beim Glimmen** 500 bis 800 Grad Celsius beträgt und dabei geringer ist als beim aktiven Ziehen an der Zigarette (dabei entstehen 900-950 Grad Celsius), wird der Tabak in der Glimmphase unvollständig verbrannt. Das führt zur **Entstehung von Stoffen, die um ein Vielfaches toxischer sind**, als solche im Hauptstromrauch [7]. Durch die Verdünnung in der Raumluft werden die vermehrt toxischen Nebenstromsubstanzen etwas verdünnt, was letztlich auch erklärt, dass der aktive Raucher durch die direkte Inhalation dann doch die größeren Schäden erleidet.

Passivrauch ist viel schadstoffreicher als aktiver Rauch



In den letzten Jahren wurden die Befunde beim Passiv- und Aktivrauchen gut erforscht [5]. Beispielsweise führt ein **einstündiger Aufenthalt in einer verrauchten Bar** zu einer **Atemwegsverengung bei Männern um 10%, bei Frauen um 13% und bis zu einer Normalisierung dauert es drei Stunden** [8]. Das Risiko einer schweren Herzerkrankung bei chronischem Passivrauchen ist (z.B. beim Personal in verrauchten Lokalen) gleich hoch wie bei einem Aktivraucher mit fünf bis zehn täglichen Zigaretten [9]. Es wird allgemein davon ausgegangen, dass eine Stunde Passivrauchen in einer verrauchten Bar dem aktiven Rauchen einer Zigarette entspricht [1].

Preiswerter lassen sich Infarkte nicht mehr vermeiden

Durch die konsequente Einführung rauchfreier Restaurants und Arbeitsplätze konnte die Herzinfarktquote der dort Tätigen massiv gesenkt werden: in Schottland um 17% [10], in der Schweiz in Graubünden um 22% [11]. Die Hospitalisierung von Kindern mit Asthma nahm in Schottland nach der Einführung des konsequenten Rauchverbotes um 18% ab [12].

Der Autor schreibt dazu: „**Es gibt keine einzelne Maßnahme in der Medizin, kein Medikament und keinen chirurgischen Eingriff, die die Infarkthäufigkeit so drastisch senken konnte und erst noch nichts kostet**“ [1].

Spannend wie ein Krimi: Die Manipulationen der Tabakindustrie

Manipulierte Studienergebnisse, Rylander-Affaire, Gründung von Fachgesellschaften, Instituten und Stiftungen zum Studiensponsoring – die Tabakindustrie lässt sich einiges einfallen, um die inzwischen weltweit erfolgten und durchaus erfolgreichen Maßnahmen gegen das Tabakrauchen zu unterlaufen. Hierzu liest sich der vorliegende Text [1,3] spannend wie ein Krimi. Natürlich hat diese Lobby mit ►

allen Methoden versucht, Falschwissen zur Unschädlichkeit des Aktivrauchens und besonders zur Harmlosigkeit des Passivrauchens der Bevölkerung und vor allem den verantwortlichen Politikern ins Bewusstsein zu bringen, zum Teil mit Hilfe von PR-Firmen (z.B. mit 1,4 Millionen Dollar für die PR-Firma Newman Partnership [1]).

Dabei wurden bestochene Ärzte, die ihre Finanzierung durch die Tabakindustrie verheimlichten (zum Beispiel Professor Ragnar Rylander [1,13,14]) bemüht, um manipulierte Studien zu veröffentlichen (z.B. Rylanders sogenannte „Genfer Kinderstudie“), in der die kindlichen Gesundheitsschäden statt durch Passivrauchen von zahlreichen nicht damit im Zusammenhang stehenden Faktoren wie „Essen von gewissen grünem Gemüse, Eiern, Pouletfleisch“ ausgelöst worden sein sollten, es wurden von der Tabakindustrie Fachgesellschaften mit Fachzeitschriften gegründet sowie ganze Forschungsinstitute eingerichtet oder gekauft (z. B. das Center for indoor research, oder das INBIFO – Institut für biologische Forschung, Köln), deren Forschungsergebnisse zum Passivrauchen dann aber nur zum geringen (industriefreundlichen) Teil publiziert wurden [1].

Die Tabaklobby bemüht sich weiterhin auch durch Gründung von Stiftungen und Einrichtungen zum unauffälligen Sponsoring von industriefreundlichen Studienergebnissen, um dadurch die Verwässerung des Wissens über die Gesundheitsgefährdung ihrer Produkte zu bewirken. So wurden z. B. in der Schweiz von Philipp Morris mit der Gastrosuisse, dem Schweizer Gastgewerbeverband, Strategien um ein „tolerantes Miteinander von Rauchern und Nichtrauchern“ entwickelt und finanziert („Kampagne Toleranz und Lebensfreude“), wobei der Nichtraucher als „intolerant“ negativ dasteht, wenn er den Raucher am Nebentisch nicht ertragen will.

Neben den verantwortlichen Politikern sind auch die Verbände der Werbeunternehmen und der Gastronomie eine ständige Zielgruppe der Tabaklobby, um eine Abschwächung der Rauchverbote und die Verharmlosung des Passivrauchens in der öffentlichen Meinung zu erreichen.

Erfolgreiche Strategien gegen die Tabakepidemie

Während die Gesundheitskosten überall ins Unbezahlbare zu steigen scheinen, gibt es einfache und wichtige Strategien zur Gesunderhaltung, die in einem Leitartikel im New England Journal of Medicine 2010 von Schröder und Warner so formuliert wurden: „In einer Zeit, wo alle Augen auf die Gesundheitsreform, die explodierenden Gesundheitskosten und das Übergewicht von Kindern ausgerichtet sind, bleibt das Zigarettenrauchen bei weitem die häufigste Ursache von vermeidbaren Todesfällen und Behinderungen in den USA“ [17].

Hier sollte deshalb ohne Irritationen durch die Bemühungen der Tabaklobby und ihrer Apologeten weiter konsequent vorgegangen werden: Werbeeinschränkung in allen Medien, Schmuggelbekämpfung, ehrliche und vollständige Produktdeklaration, durchgehender Nichtraucherschutz in Verkehrsmitteln, öffentlichen Räumen und in der Gastronomie besonders für Schwangere, Mütter und Kinder. Außerdem muss Sponsoring von interessengeleiteten Fehlbehauptungen zur Harmlosigkeit des Passivrauchens aufgedeckt und unterbunden werden. Die Erhöhung der Tabaksteuer und die dadurch gestiegenen Kosten für die Raucher haben sich als wirksam zur Verminderung des Tabakkonsums besonders bei Jugendlichen (um bis zu 13%) erwiesen [1].

Was können wir dabei in der Praxis leisten?

- Jeder Arzt sollte in seiner Praxis für konsequenten Nichtraucherschutz eintreten und natürlich als Vorbild selber nicht rauchen.
- Besonders junge Menschen, die häufig eher durch Gruppendynamik und dem Bedürfnis, „dazu zu gehören“ ans Rauchen herangeführt werden, müssen angesprochen und überzeugt werden.
- Wir sollten dafür sorgen, dass es inzwischen als ein „Trend“ angesehen wird, nicht zu rauchen. ▶

Tabakindustrie kauft ganze Institute



**Bedeutung
für
unsere
Praxis**

- Besonders junge Mädchen und Frauen neigen eher dazu, sich mit der Zigarette „modisch anzupassen“, sie werden die hartnäckigeren Raucherinnen, die schwerer zu entwöhnen sein werden. Sie sollten die späteren Mütter werden, die möglichst nicht rauchen. Sie müssen daher in ihrer Lebenssituation besonders beachtet und übers Rauchen informiert werden.
- Junge Mädchen und Frauen müssen besonders über Nikotinsucht und die Gefahren des Rauchens aufgeklärt und der Hintergrund verstanden werden (z.B. wenn das Rauchen als Emanzipationsgeste missverstanden wird, häufig bei ethnisch isolierten jungen Mädchen).
- Alle Mütter und Schwangeren müssen angesprochen werden und die Notwendigkeit einer konsequenten aktiven und passiven Nikotinabstinenz muss mit ihnen besprochen werden.
- Eine Schwangerschafts-Raucherpause muss unbedingt im Interesse des Kindes und der Mutter nach der Entbindung beibehalten und möglichst in eine Abstinenz überführt werden.
- In der Arztpraxis sollten individuelle Entgiftungs- und Entwöhnungsmöglichkeiten erarbeitet werden (siehe auch [18, 19]).
- Wie jedes andere Sucht-Entwöhnungsprogramm muss auch ein Raucher-Entwöhnungsprogramm regelmäßig hinterfragt werden. Die individuelle Motivation muss trotz möglicher Rückfälle gleichbleibend partizipativ besprochen und gestärkt werden – nicht zuletzt durch Lob und Anerkennung erzielter Erfolge.
- Eine individuelle Nikotinersatztherapie ([19], keine GKV-Leistung!) ist nur für ausgewählte Fälle sinnvoll und bedarf ebenfalls einer nachgehenden suchtmmedizinischen Betreuung.

○ Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- 1 Barben J: Tabaklobby und Kinderfänger – wie cool ist rauchen wirklich? Schweiz Med Forum 2011;11(22):389-393
- 2 Ehrental K: Verführung zum Rauchen, Schädigung durch Passivrauchen, Zigarettenbestandteile und Nikotinsucht, Teil 1. KVH aktuell Pharmakotherapie. 2011;16(3):31-33
- 3 Barben J: Tabaklobby und Kinderfänger – wie cool ist rauchen wirklich? Schweiz Med Forum (1. Teil). 2011;11(21):370-375
- 4 Deutsches Krebsforschungszentrum. Passivrauchen – ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle (Band 5). Heidelberg 2005; 1-69
- 5 Deutsches Krebsforschungszentrum. Fakten zum Rauchen – Gesundheitsschäden durch Rauchen und Passivrauchen. Heidelberg 2008
- 6 Deutsches Krebsforschungszentrum. Schutz der Familie vor Tabakrauch. Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle (Band 14). Heidelberg 2010; 1-90
- 7 Brändli O, Adam M, Mazzeletti P, Künzli N. Passivrauch im Restaurant. Schweiz Med Forum 2003;44:1057-1062
- 8 Flouris AD et al.: Acute and short-term effects of secondhand smoking on lung function and cytokine production. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:1029-1033
- 9 Whincup PH et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. BMJ 2004 204;329:200-205
- 10 Pell JP et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome. N Engl J Med 2008;359:482-491
- 11 Trachsel L et al.: Reduced incidence of acute myocardial infarction in the first year after implementation of a public smoking ban in Graubünden, Switzerland. Swiss Med Wkly 2010;140:133-13
- 12 Mackay D, Haw S, Ayres JG, Fischbacher C, Pell JP. Smoke-free legislation and hospitalizations for childhood asthma. N Engl J Med 2010;363:1139-1145
- 13 Malka S, Gregory M. Vernebelung – wie die Tabakindustrie die Wissenschaft kauft. Orell Füssli-Verlag; 2008
- 14 Diethelm PA, Rielle JC, McKee M. The whole truth and nothing but the truth? The research that Phillip Morris did not want you to see. Lancet 2005;366:86-92
- 15 Schroeder SA. Tobacco Control in the Wake of the 1998 Master Settlement Agreement. N Engl J Med 2004;350:293-301
- 16 Deutsches Krebsforschungszentrum. Die Tabakindustriedokumente 1. Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle (Band 3). Heidelberg 2005; 1-78
- 17 Schroeder SA, Warner KE. Don't forget tobacco. N Engl J Med 2010;363:202-204
- 18 Ehrental K: Raucherentwöhnung – schwierig, aber nicht hoffnungslos. KVH aktuell Pharmakotherapie 2010;15(2):28-30
- 19 Ehrental K: Hilft Nikotinersatztherapie bei der Raucherentwöhnung? KVH aktuell Pharmakotherapie 2009;14(3):19-20

Akute Otitis media:**Antibiotika – ja oder nein?***Prof. Dr. med. Klaus Mörike***Für Sie
gelesen**

Die akute Otitis media ist die häufigste Indikation, für die in den USA Kindern Antibiotika verschrieben werden [1]. Soll bei Kindern mit akuter Mittelohrentzündung gleich eine antibiotische Behandlung eingeleitet oder zunächst unter Beobachtung zugewartet (watchful waiting) werden? Zu dieser Fragestellung sind im Januar 2011 im New England Journal of Medicine zwei randomisierte placebokontrollierte Studien zur Behandlung mit Amoxicillin + Clavulansäure bei Kindern mit anhand stringenter Kriterien diagnostizierter akuter Otitis media publiziert worden [2, 3]:

- 291 Kinder aus dem US-Bundesstaat Pennsylvania im Alter von 6 bis 23 Monaten wurden einer 10-tägigen Behandlung mit Amoxicillin 90 mg/kg/d und Clavulansäure 6,4 mg/kg/d beziehungsweise Placebo zugeteilt. Gemessen wurden symptomatisches Ansprechen und die Raten eines Behandlungsversagens. Anhaltende Beseitigung von Symptomen wurde bis zum zweiten Behandlungstag bei 20 Prozent in der Antibiotika-Gruppe beziehungsweise 14 Prozent in der Placebo-Gruppe beobachtet; bis zum vierten Behandlungstag betrugen die Raten 41 Prozent versus 36 Prozent und bis zum siebten Behandlungstag 67 Prozent versus 53 Prozent ($p=0,04$ für Gesamtvergleich). Behandlungsversagen, definiert als persistierende Zeichen einer akuten Infektion bei otoskopischer Untersuchung, wurde bis zum vierten oder fünften Behandlungstag in 4 Prozent der Antibiotika-Gruppe beziehungsweise in 23 Prozent der Placebo-Gruppe beobachtet ($p<0,001$); bis zum Tag 10 bis 12 betrugen die Raten 16 Prozent beziehungsweise 51 Prozent ($p<0,001$). Diarrhoe oder Windeldermatitis traten in der Antibiotika-Gruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe auf [2].
- 319 Kinder aus Finnland im Alter von 6 bis 35 Monaten wurden einer sieben-tägigen Behandlung mit Amoxicillin 40 mg/kg/d + Clavulansäure 5,7 mg/kg/d beziehungsweise Placebo zugeteilt. Der primäre Zielparameter war die Zeit bis zum Behandlungsversagen zwischen der ersten Dosis und dem Therapieende am achten Tag. Die Definition des Behandlungsversagens beruhte auf dem Allgemeinzustand des Kindes (einschließlich unerwünschter Wirkungen) und otoskopischen Zeichen einer akuten Otitis media. Behandlungsversagen wurde bei 18,6 Prozent der Antibiotika-Gruppe beziehungsweise 44,9 Prozent der Placebo-Gruppe ($p<0,001$) beobachtet. Bei 47,8 Prozent der Kinder in der Antibiotika-Gruppe beziehungsweise bei 26,6 Prozent der Placebo-Gruppe trat Diarrhoe auf ($p<0,001$) [3].

Bei erster Betrachtung der Studiendaten sind Vorteile der Antibiotika- im Vergleich zur Placebo-Gruppe sichtbar. Ob die akute Otitis media eine behandelbare Erkrankung ist, beantwortet der Verfasser des begleitenden Editorials dementsprechend mit „ja“ [4].

Auf der anderen Seite wurden in der Antibiotika-Gruppe mehr Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhoe, verzeichnet. Auch die wichtige Frage einer etwaigen Begünstigung von Resistenzentwicklungen durch Antibiotika-Einsatz ist zu diskutieren [2, 3, 7]; sie kann durch die vorliegenden Studien nicht beantwortet werden.

Einige Punkte zu diesen beiden Studien sind diskussionsbedürftig. Einwände und Fragen wurden in kommentierenden Arbeiten [5, 6] und in Leserbriefen [7] formuliert und beziehen sich unter anderem auf

- das Ausmaß des Vorteils, der sich in der finnischen Studie aus dem subjektiven und aus Surrogatparametern zusammengesetzten Endpunkt ergibt und bei genauer Betrachtung nur marginal ist [6, 7],
- die Auswahl der Antibiotika, insbesondere warum Clavulansäure zu Am- ➤

- oxicillin hinzugegeben wurde, während Amoxicillin allein als Antibiotikum der Wahl gilt [5, 8],
- die optimale Behandlungsdauer, die in früheren Studien fünf oder sieben Tage betrug [5, 7],
 - Diskrepanzen in der amerikanischen Studie zwischen der Publikation und dem Studienplan in der Studiendatenbank ClinicalTrials.gov [5, 7],
 - die im Vergleich zu den zur Studienteilnahme in Frage kommenden Patienten letztendlich nur relativ wenigen randomisierten Patienten (in der finnischen Studie wurden von 746 im Telefoninterview als potenziell einschließbaren Patienten nur 319 randomisiert) [5].

Fazit:

Während bisher eher keine Antibiotikagabe bei Otitis media propagiert wurde, zeigte sich in zwei neuen wissenschaftlich hochwertigen Studien ein Vorteil einer antibiotischen Therapie der akuten Otitis media bei Kindern im Alter zwischen einem halben und zwei bis drei Jahren. Bevor aber die Studienergebnisse zu einer Änderung des derzeitigen Vorgehens veranlassen, sind weitere Untersuchungen erforderlich.

○ Interessenkonflikte: keine

Nachdruck aus Verordnungsforum 18 (Juli 2011) der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg

Literatur:

- 1 Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, Limbos MA, Suttrop MJ, Shekelle PG, Takata GS: Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children. A systematic review. JAMA 2011; 304: 2161-9
- 2 Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearney DH, Colborn DK, Kurs-Lasky M, Bhatnagar S, Haralam MA, Zoffel LM, Jenkins C, Pope MA, Balentine TL, Barbadora KA: Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. N Engl J Med 2011; 364: 105-15
- 3 Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, Jalava J, Ruuskanen O, Ruohola A. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. N Engl J Med 2011; 364: 116-26
- 4 Klein JO: Is acute otitis media a treatable disease? N Engl J Med 2011; 364: 168-9
- 5 Bassler D: Akute Otitis media: Antibiotika um jeden Preis? Dt Apotheker Zeitung 2011; 151: 1842-4
- 6 Anon: Antibiotische Behandlung der Otitis media bei Kindern – wiegt der Nutzen die Nachteile auf? Arzneimittelbrief 2011; 45: 19
- 7 www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0912254#t=comments
- 8 Bassler D: Was ist die Evidenz-basierte Therapie der akuten Otitis media? Monatsschr Kinderheilkd 2008; 156: 540-4

Sagen Sie Ihren Kollegen mal Ihre Meinung!

Ein Kind kommt mit Otitis media in die Praxis – wie gehen Sie damit um? Wie reagieren Sie beispielsweise, wenn die Eltern eine antibiotische Behandlung fordern? Wie reagieren die Patienten bzw. Eltern auf Ihre Therapieentscheidung? An die Otitis media gehen die Kollegen sehr unterschiedlich heran. Wir wollen das Thema ganz offen diskutieren. Wie sieht Ihre generelle Einstellung aus, an welchen Details des Falles orientieren Sie sich, welches Gewicht geben Sie den Wünschen der Eltern – schreiben Sie uns Ihren Standpunkt und Ihre Erfahrungen!

Redaktion KVH aktuell
Kassenärztliche Vereinigung Hessen
Georg-Voigt-Straße 15
60325 Frankfurt

Fax: 069 / 79502 501
e-mail: info@kvhessen.de

Depressionen im Alter

Risiken bei der Behandlung mit SSRI

Dr. med. Klaus Ehrental

Für Sie
gelesen

Aus vielfältigen Gründen treten Depressionen im Alter gehäuft auf, sie werden deswegen auch häufiger medikamentös behandelt. Das hat dazu geführt, dass in Großbritannien fast ein Drittel aller Antidepressiva bei alten Patienten eingesetzt werden. Da die Trizyklika (TCA) allgemein als weniger verträglich eingestuft sind, wurden auch dort SSRI bevorzugt.

Im BMJ erschien dazu kürzlich eine retrospektive Beobachtungsstudie zu Nebenwirkungen bei der Therapie mit Antidepressiva. Dabei untersuchten Carol Coupland et al. von der Universität Nottingham Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Antidepressiva bei 60.746 Patienten über 65 Jahren, die nach einer depressiven Periode behandelt worden waren und meistens Antidepressiva erhalten hatten [1]. Die Daten dafür konnten durch Aufarbeitung der Krankengeschichten von 1996 bis Ende 2008 aus der elektronischen QRESEARCH-Datenbank gewonnen werden.

Mortalität war erhöht

Die Auswertung der Daten brachte folgende Erkenntnisse:

- Von den 60.746 Patienten mit einer kürzlich diagnostizierten depressiven Episode hatten 54.038 (89%) Antidepressiva verschrieben bekommen, davon waren 55% SSRI, 32% Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) und 13,5% sonstige Antidepressiva.
- Die Anwendung der Antidepressiva wurde untersucht nach Gesamt-Mortalität jeglicher Ursache, Suizidversuchen oder Selbstverletzungen, Schlaganfällen, Stürzen, Frakturen, Epilepsie auch mit Anfällen und Hyponatriämie.
- SSRI und die Gruppe der sonstigen Antidepressiva hatten im Vergleich zu TCA insgesamt vermehrte Nebenwirkungen gezeigt.
- SSRI waren gegenüber TCA mit einem erhöhten Risiko der allgemeinen Mortalität, von vermehrten Schlaganfällen, Stürzen, Frakturen, Epilepsie und epileptischen Anfällen sowie Hyponatriämie assoziiert.
- Die sonstigen Antidepressiva zeigten ebenfalls eine vermehrte Gesamtmortalität, vermehrte Suizidversuche und Selbstverletzungen, Schlaganfälle, Frakturen, Epilepsie und epileptische Anfälle.
- Patienten, die keine Antidepressiva einnahmen, hatten ein Gesamtsterberisiko von 7% (absolutes Gesamtsterberisiko) innerhalb des folgenden Jahres nach der Behandlung, bei Behandlung mit TCA von 8,1%, bei Behandlung mit SSRI von 10,6% und bei der Behandlung mit sonstigen Antidepressiva von 11,4%.
- Für Schlaganfälle betrug das Ein-Jahres-Risiko 2,3% für TCA, 2,6% für SSRI und 3,0% für sonstige Antidepressiva – verglichen mit 2,2% für nichtmedikamentös Behandelte.
- Für Frakturen betrug das Ein-Jahres-Risiko für TCA 2,2%, SSRI 2,7% und andere Antidepressiva 2,8% – verglichen mit 1,8% bei medikamentös Unbehandelten.
- Bei den sonstigen Antidepressiva waren Trazodon, Mirtazapin und Venlafaxin mit dem höchsten Nebenwirkungsrisiko behaftet.
- Innerhalb der ersten 28 Behandlungstage mit Antidepressiva und innerhalb von 28 Tagen nach der medikamentösen Behandlung wurden jeweils die höchsten Nebenwirkungshäufigkeiten beobachtet.

Als Erklärung für ihre Ergebnisse bieten die Autoren an, dass TCA bei 70% ihrer TCA-Fälle (mit 50% der Normdosis dosiert) niedriger als üblich dosiert worden ►

waren, was aber nur teilweise deren besseres Abschneiden in der Untersuchung erklären könnte.

Kritisch ist dazu anzumerken, dass der überraschende Befund mit vermehrten Schlaganfällen und Stürzen unter SSRI-Behandlung auch dadurch erklärt werden könnte, dass in der untersuchten Kohorte SSRI besonders bei Multimorbiden verordnet worden war, was aus dieser retrospektiven Untersuchung nicht direkt erkennbar war, während die besonders ungünstig bewerteten Medikamente Trazodon und Mirtazapin, (beworben auch gegen Schlafstörungen und Agitiertheit) sowie Venlafaxin (beworben gegen therapieresistenten Depressionen) möglicherweise bei einer schwereren Multimorbidität der Patienten Anwendungen gefunden hatten.

Der Editorialist schließt aus der Untersuchung, dass eine besondere Überwachung am Anfang und Ende einer solchen Therapie mit Antidepressiva erforderlich ist und der Entschluss zu einer Antidepressiva-Behandlung im Alter in Anbetracht der Multimorbidität des Klientels vorsichtig getroffen werden sollte.



Trizyklische Antidepressiva sind besser als ihr Ruf und nicht schlechter als die SSRI

- SSRI haben sich in dieser großen Untersuchung bei 54.038 medikamentös mit Antidepressiva behandelten Patienten über 65 Jahren gegenüber TCA als eher vermehrt risikobehaftet gezeigt.
- TCA-Behandelte konnten bei dieser Indikation insgesamt geringere Nebenwirkungszahlen vorweisen, **weswegen die generelle Kritik an einer Behandlung mit den „hergebrachten Trizyklika“ statt mit „modernen SSRI“ nicht angebracht erscheint** – insbesondere dann nicht, wenn die Therapieentscheidung die individuellen Zusatzrisiken berücksichtigt.
- Trazodon, Mirtazapin und Venlafaxin schnitten bei dieser Untersuchung am schlechtesten ab und sollten daher im Alter nur mit Vorsicht angewendet werden.
- Alle Antidepressiva sollten im Alter nicht leichtfertig angesetzt werden – insbesondere in Anbetracht der sehr häufigen Polymorbidität des älteren Menschen, da sie durch Interaktionen und additive Nebenwirkungen Probleme auslösen können.
- Innerhalb der ersten 28 Behandlungstage und innerhalb von 28 Tagen nach Ende einer medikamentösen Antidepressiva-Therapie ist eine besondere Wachsamkeit in Hinblick auf Nebenwirkungen (Kardiovaskuläre Probleme, Gefahr von Apoplexien, Stürzen, Frakturen, Epilepsie mit Anfällen und Hyponatriämie) erforderlich.
- Die bisher eher negative Bewertung der trizyklischen Antidepressiva erscheint im Lichte dieser Untersuchung bei Herzgesunden nicht berechtigt.
- Die Auswahl eines eventuell notwendigen Antidepressivums im Alter sollte nach dem jeweiligen Gesamtstatus des Patienten, unter Beobachtung der jeweiligen Wirkung und Nebenwirkung und immer zurückhaltend getroffen werden.

○ Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- 1 Coupland C, Dhiman P, Morris R, Arthur A, Barton G, Hippisley, Cox J: Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011;434:d4551, doi:10.1136/bmj.d4551

Am Anfang und am Ende der Behandlung besondere Überwachung nötig.



Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

Eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II) tritt unter niedermolekularen Heparinen 10-fach seltener auf als unter den unfraktionierten (cave: Kreuzreaktionen). In einer empfehlenswerten Übersicht werden Diagnose und Therapie dieser UAW, die immer noch mit einer Letalität von 5 bis 8% verbunden ist, ausführlich besprochen. Eine HIT II tritt 5 bis 14 Tage nach Beginn einer Heparintherapie auf, der Thrombozytenabfall im Vergleich zum Ausgangswert beträgt 50% (cave: kann bei hohem Ausgangswert noch normwertig sein), thromboembolische Ereignisse treten im venösen und arteriellen System auf (können schon vor dem Thrombozytenabfall entstehen). Bei klinischem Verdacht muss eine Heparintherapie sofort beendet und unverzüglich eine andere Antikoagulantientherapie entsprechend patientenspezifischer Faktoren mit einem indirekten Faktor-Xa-Inhibitor wie Danaparoid (Orgaran®) oder mit einem direkten Thrombininhibitor wie Lepirudin (Refludan®) oder Argatroban (Argatra®) begonnen werden.

Neu entwickelte Arzneistoffe wie Bivalirudin (Angiox®) oder Fondaparinux (Arixta®) sind zur Therapie eines HIT-Syndroms noch nicht zugelassen. Da eine klinische Diagnose einer HIT II für zukünftige Behandlungen erhebliche Konsequenzen hat, sollte die Diagnose durch Labortests bestätigt werden.

Quellen: Dtsch Med Wschr 2011; 136: 953-62; Schwabe-Paffrath, Arzneiverordnungsreport 2010, S. 411

Sicherer
verordnen

Dr. med.
Günter Hopf

Pioglitazon: Blasenkrebsrisiko

Im Gegensatz zur EMA ist unsere Arzneimittelbehörde BfArM der Auffassung, dass derzeit generell keine neuen Patienten auf das Thiazolidindion Pioglitazon (Actos®, Kombination mit Metformin: Competact® und mit Glimepirid: Tandemact®) eingestellt werden sollten, auch wenn die unter der Einnahme von Rosiglitazon (inzwischen aus dem Handel) beobachteten schweren kardiovaskulären UAW unter Pioglitazon nicht beobachtet wurden. Grund für diese strengere Einschätzung des BfArM ist das Auftreten von Blasenkarzinomen unter der Therapie mit Pioglitazon (in kontrollierten Studien 0,15% gegen 0,07% in den Kontrollgruppen). Laut EMA würden erweiterte Kontraindikationen (Blasenkarzinom in der Vorgeschichte oder aktiv, nicht abgeklärte Hämaturie) oder sorgfältiges Abwägen bei älteren Patienten ausreichen. Dazu ein englischer Kommentar zur „Rosiglitazon-Saga“: „Ist die Korruption im Gesundheitswesen schon so weit fortgeschritten, dass es übertrieben, ja naiv erscheint, von Arzneimittelherstellern verantwortliches Handeln, von Überwachungsbehörden Erleuchtung, von verschreibenden Ärzten Nachdenklichkeit zu erwarten?“ Zumindest im Rahmen der GKV ist Pioglitazon in Deutschland seit 2009 nicht mehr verordnungsfähig.

Quellen: AkdÄ Drug Safety Mail 2011-164, Brit.Med.J. 2011; 342: 666, BfArM Risikoinformation vom 22.07.2011, www.hc-sc.gc.ca

Seit dem 1.4.2011 kann Pioglitazon nicht mehr zu Lasten der GKV verordnet werden, so die Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (G-BA) in den Arzneimittel-Richtlinien.

Zwar lässt es das SGB V (Sozialgesetzbuch V, gesetzliche Krankenversicherung) zu, dass der Arzt im begründeten Ausnahmefall entgegen der Festlegung des G-BA trotzdem Pioglitazon zu Lasten der GKV verordnen kann, aber diese Verordnung wird von den Krankenkassen über die Prüfungsstelle hinterfragt werden.

So könnte es dann geschehen, dass man nach über 2 Jahren die Verordnung im Rahmen einer Einzelfallprüfung als unwirtschaftlich seitens der Prüfungsstelle bewertet und regressiert, weil man der medizinischen Begründung des Arztes eben nicht zustimmen könne.

**Sicherer
verordnen**

*Dr. med.
Günter Hopf*

Studien vor und nach einer Publikation

Obwohl 80% aller Patienten mit Herzinsuffizienz älter als 65 Jahre sind, schließen nach einer Metaanalyse über 48% der in Europa durchgeführten Studien mit Arzneimitteln zu diesem Thema ältere Patienten mit einer Altersobergrenze generell aus (in den USA: nur circa 8%). Zusätzlich befand sich in über 43% der Studienpläne ein wenig gerechtfertigtes Ausschlusskriterium, das die Teilnahme älterer Patienten limitieren konnte. Es darf bezweifelt werden, ob diese Einschränkungen auch in die Zulassungsunterlagen aufgenommen wurden (dies würde 80% der zukünftigen Patienten ausschließen).

Zwischen den Inhalten einer Veröffentlichung und den Rahmenbedingungen oder der Methodik eines Studienplans ergeben sich nicht selten erhebliche Unterschiede. Nach einer aktuellen Studie zu 52 Studienprotokollen und Publikationen gilt dies für Änderungen insbesondere bei

- Untersuchungsmethoden (bei 58% der Publikationen Änderungen)
- Aufnahmekriterien (bei 25% Änderungen).

Zu Studienpopulationen fanden sich keine Angaben in der jeweiligen Veröffentlichung. Nach Auffassung der Autoren potenziert sich die (unbekannte) Heterogenität der Studienkollektive insbesondere in Metaanalysen. Dies führe zu relevanten Verzerrungen der Ergebnisse und deren Interpretationen – mit negativen Konsequenzen für Klinik und Praxis.

Fazit: Studienpläne sind nicht ohne Grund nur schwer zugänglich.

Quellen: Dtsch Med Wschr 2011; 136: 1044 und 1102

Paracetamol bei Risikogruppen

Die Berücksichtigung niedriger Kinderdosierungen von Paracetamol-haltigen Arzneimitteln – abhängig vom Lebensalter – ist gut bekannt. Weniger bekannt ist, dass auch bei Erwachsenen die allgemein empfohlene maximale Tagesdosis von 4 g zu hoch sein kann:

Ein 43-jähriger Patient mit Morbus Crohn und einem Körpergewicht von 30 kg erhielt über 4 Tage 4 g Paracetamol pro Tag. Das sich entwickelnde Leberversagen konnte mit ärztlichen Maßnahmen nicht mehr gestoppt werden.

Eine 32-jährige Patientin mit chronischem Alkoholabusus und einem Körpergewicht von 44 kg erhielt zur Therapie von Entzegerscheinungen und Gastritis-Schmerzen u.a. auch 4 g Paracetamol pro Tag. Nach 3 Tagen trat ein akutes Leberversagen auf, die Patientin erholte sich nach 15 Tagen.

Paracetamol wird verstärkt zu dem lebertoxischen Metaboliten N-acetyl-p-benzoquinonimin (NAPQ) verstoffwechselt bei

- Glutathionmangel
- Cytochrom P450 –Enzyminduktion
- Überdosis.

Patienten sind insbesondere bei Glutathionmangel gefährdet. Dieser Mangel kann eintreten, wenn Patienten

- untergewichtig (< 50 kg KG) oder
- alkoholabhängig sind oder
- die Glutathionsynthese anderweitig gestört ist.

Die Autoren empfehlen, bei diesen Patienten 2g/d Paracetamol nicht zu überschreiten.

Quelle: LC.Claridge et al.: Acute liver failure after administration of paracetamol at the maximum recommended daily dose in adults, Brit. Med. J. 2010; 341: 1269

Siehe dazu auch Seite 36

Fluticason: Osteonekrosen bei inhalativer Anwendung

Sicherer
verordnen

Dr. med.
Günter Hopf

Die kanadische Arzneimittelbehörde sieht sich veranlasst, auf das Risiko von Osteonekrosen unter der inhalativen/intranasalen Gabe von Fluticason (Flutide®, Generika) hinzuweisen. Anlass waren 5 Berichte über langjährige Anwendungen von Fluticason-haltigen Sprays und dem Auftreten von Osteonekrosen. Bei zwei Berichten konnte keine systemische Gabe eines Glukokortikoids eruiert werden, so dass das bei systemischer Gabe lange bekannte Risiko einer Osteonekrose auch bei lokaler Anwendung auftreten kann. Da diese UAW insbesondere bei jüngeren Patienten gehäuft aufzutreten erscheint und Behandlungsoptionen im fortgeschrittenen Stadium begrenzt sind, ist ein frühzeitiges Erkennen dieser UAW vordringlich.

Quelle: Canad. Adv. React. newsletter 20011; 21(2):2-3

Fluticasonpropionat besitzt unter den inhalativen Glucocorticoiden die höchste (relative) Rezeptoraffinität, die mit 1.800 angegeben wird (Vergleich Dexamethason: 100). Die Sicherheit topischer Glucocorticoide wird, so die pharmakologischen Lehrbücher, insbesondere über die Rezeptor-Affinität des Wirkstoffes, aber auch die Gewebeaffinität und die Geschwindigkeit der metabolischen Inaktivierung definiert.

Budesonid mit einer Rezeptoraffinität von 935 ist aus medizinischer und wirtschaftlicher Sicht eine geeignete Substanz für die Ersteinstellung bzw. als Therapiealternative bei auftretenden Nebenwirkungen unter Fluticason.

Dronedaron: Sicherheitsbedenken

Seit der Cast-Studie, bei der u.a. unter der Gabe von Flecainid (Tambacor®, Generika) mehr Todesfälle beobachtet wurden als unter Placebo, werden Indikationen für Antiarrhythmika enger gestellt und neue Arzneistoffe strenger überwacht. Vor und während der Einnahme von Dronedaron (Multaq®), einem Antiarrhythmikum der Klasse III, war wegen Leberschäden bereits im Januar dieses Jahres dringend empfohlen worden, Leberfunktionstests durchzuführen. Nun wurde eine Studie bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern vorzeitig gestoppt, da schwere kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall) unter Verumtherapie häufiger auftraten. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA prüft derzeit, ob sich daraus auch Änderungen für die zugelassene Indikation „nicht-permanentes Vorhofflimmern“ ergeben.

Abgesehen von einer strikten Beachtung der Gegenanzeigen und Warnhinweise für Dronedaron kann erwogen werden, das erheblich wirksamere Amiodaron (Cordarex®, Generika) in niedriger Dosierung zu verordnen (die UAW von Amiodaron sind dosisabhängig), nach Aussage eines erfahrenen Kardiologen auch als Akuttherapie bei Auftreten der Beschwerden möglich.

Quellen: AkdÄ, Drug Safety Mail 2011-159, www.hc-sc.gc.ca, www.FDA.gov/Safety/MedWatch

Azathioprin: lebensbedrohliche Myelotoxizität

Ein 24-jähriger Mann mit atopischem Ekzem erhielt nach erfolgloser Glukokortikoidtherapie 75 mg/d Azathioprin. Erst nachträglich stellte sich heraus, dass bereits in den ersten 2 Wochen die weißen Blutkörperchen im Serum um mehr als 50% abfielen. In der 5. Woche wurde er mit Sepsis in eine Intensivstation aufgenommen. Trotz regulärer Aktivität der Thiopurinmethyltransferase scheint eine engmaschige wöchentliche Überwachung des Blutbildes bei allen Patienten erforderlich (hier zum Teil selbstverschuldetes Versäumnis der Kontrolluntersuchungen).

Quelle: Brit. Med. J. 2011; 342: 762-4

**Briefe an die
Redaktion**

Dronedaron: Der Jubel ebbt ab

Der anfängliche Jubel über das Erscheinen von Dronedaron ebbt ab; spätestens nach den Warnhinweisen des Herstellers über irreversible Leberschäden.

Ein eigener Fall: Eine 81-jährige Patientin mit KHK, Zustand nach Myokardinfarkt, Stentimplantation, Hypertonie, Vorhofflimmern, wird anlässlich einer Herzschrittmacher- und Stentkontrolle in einem namhaften Dresdner Herzzentrum von einem jungen, sicher wenig erfahrenen, in Ausbildung befindlichen Kardiologen mit dem Bemerkung, dass die Patientin nun ein neues, tolles Medikament verordnet bekommt, wobei nun die Mühen der regelmäßigen Blutentnahme zur Quick- und INR-Bestimmung entfallen, auf Dronedaron und bei Absetzen von Phenprocoumon neu eingestellt.

Nach drei Wochen klagte die Patientin über eine unklare, nie gekannte Übelkeit, Schwäche, Inappetenz und abdominelles Druckgefühl. Inzwischen war vom Hersteller die Warnmitteilung erschienen.

Meine Patientin wies eine Erhöhung der Transaminasen, der Gamma-GT und des Bili im Serum um das Doppelte der Grenzwerte auf. Es hat nach sofortigem Therapieabsetzen und Wiederverordnen von Falithrom circa nach 12 Wochen eine Normalisierung der Leberwerte eingesetzt.

Schlussfolgerung: Doctores, bleibt bei bewährter Verordnung von Antithrombotika und Thrombozytenaggregationshemmern, und ihr könnt wieder ruhig schlafen!

Sanitätsrat Dipl.-Med. Wolfgang Schmelz, Facharzt für Allgemeinmedizin

Ich möchte nicht zu den alten Verhältnissen zurück

Zum Beitrag „Therapie der Hepatitis C bei Patienten mit Abhängigkeits-erkrankungen“ in Heft 2/2010

Der Artikel gipfelt in dem Satz: „Dabei sollte eine Trennung von antiviral therapierenden und substituierendem Arzt angestrebt werden“. ...

Ich kann aus eigener Erfahrung berichten, dass die chronische, virämische HCV-Infektion in meiner Praxis jedes Jahr zu Todesfällen geführt hat. Solange, bis ich selbst die HCV Therapie bei den Patienten begonnen habe, eben weil die Patienten in den bekannten Infektiologischen und Leber-Zentren als nicht therapietauglich eingeschätzt wurden. ... Gerade durch die Kombination Substitution und antivirale Behandlung konnte eine Compliance erreicht werden, die in über 60% zu einem anhaltenden virologischen Therapieerfolg geführt hat (bei einem schwierigen Klientel). Stabil substituierte Patienten sind genauso gut antiviral (HCV) und antiretroviral (HIV) zu behandeln wie andere Patienten.

Ich möchte nicht zu den alten, von den Autoren empfohlenen, Verhältnissen zurück. Überdies verstehe ich die Logik nicht. Welcher Arzt, der eine Interferon/Ribavirin-Behandlung beginnt, macht sich vor der Behandlung kein genaues Bild über die psychosoziale Situation und Compliance des Patienten?

Als einzige Quelle für die Nicht-Eignung von Abhängigen wird eine Arbeit (Thane, Wickert, Vertehein) aus der Publikationsmanufaktur ISD Hamburg erwähnt. 791 Fragebögen verteilt an Benutzer von Konsumräumen, davon 209 aus Hamburg, davon wiederum weniger als 50% substituiert. Das Konsumverhalten dieser 100 Leute, die aktiven Beikonsum betreiben, und anscheinend noch in einer be- ►

stimmten Phase der Abhängigkeitserkrankung sind, soll repräsentativ sein für die 4000 Substituierten in Hamburg?

Soll hier entgegen der Beteuerungen der Autoren doch transportiert werden, dass Drogenabhängige nicht so behandelt werden sollen wie andere? ... Ich sehe keine Fakten für solche tiefgreifenden Feststellungen.

*Dr. med. Dirk Berzow, Arzt für Allgemeinmedizin / Infektiologie
(Leserbrief von der Redaktion gekürzt)*

Briefe an die
Redaktion

Stellungnahme der Autoren

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie bei chronischen Erkrankungen spiegeln auch subjektive Erfahrungen der Autoren wider. Neben der Beachtung evidenzgestützter Daten sind regional und individuell unterschiedliche Standpunkte der versorgenden Ärzte nicht nur erlaubt, sondern für eine erweiterte Erkenntnis unverzichtbar. Vor diesem Hintergrund freue ich mich daher sehr über den engagierten Leserbrief des Kollegen Dr. Dirk Berzow aus Hamburg.

Er verweist zu Recht auf die langfristigen Erfolge einer antiviralen Therapie der Hepatitis C bei 60% der stabil Substituierten, eine Erfolgsquote, die keinesfalls unterhalb der allgemeinen dauerhaften Ansprechrate liegt. Er fordert daher ein antivirales Therapieangebot für alle angemessen substituierten Patienten.

Damit entsprechen seine Anmerkungen dem Inhalt unseres Artikels, dass gerade bei dieser Patientengruppe mit häufig günstigerem Genotyp (Typ III) und niedrigerer Viruslast ihrer Hepatitis C sehr gute Behandlungserfolge erzielt werden können. Keine Frage: Ein stabil substituiertes Patient mit Therapiewunsch und ohne Beigebrauch sollte eine antivirale Therapie angeboten bekommen.

Nun zum zweiten Punkt: Die Trennung von substituierendem und antiviral therapierendem Arzt. Diese Anregung entspricht einer persönlichen Erfahrung. In anderen Therapiezentren, zum Beispiel in Hamburg, mag die Situation ganz anders liegen. Dort ist möglicherweise die psychosoziale, antivirale und substituierende Betreuungs-Einheit optimal verwirklicht. In Hinblick auf die zunehmende Individualisierung von Diagnostik, Therapie und Behandlungsführung wird sich auch die Versorgungssituation an jedem Standort anders darstellen. Der letzte Satz unseres Beitrages, die Trennung von antiviral therapierendem und substituierendem Arzt anzustreben, reflektiert eine regionale Problematik und bezieht sich nicht auf Patienten mit einer eindeutigen Behandlungsindikation. In komplexen Einzelfällen und bei zweifelhafter Indikation sollte der substituierende Kollege auf eine unabhängige Meinung eines antiviral Erfahrenen zurückgreifen können.

Für die Autoren: Dr. med. Margareta Frank-Doss

Hepatotoxizität von Paracetamol

In Nummer drei von KVH aktuell Pharmakotherapie 2011, Seite 24, wurde eine zu hohe Dosis angegeben, ab der Paracetamol hepatotoxisch wirken kann. Aufgrund eines aufmerksamen Kollegen muss die, offenbar auf einem Übertragungsfehler zurückgehende Angabe, korrigiert werden: **Ab einer Tagesdosis von 4 g Paracetamol (nicht 7,5 g/d) muss bei Erwachsenen, vor allem bei mehrtägiger Einnahme, mit hepatotoxischen Schädigungen gerechnet werden.**

Da Paracetamol in vielen freiverkäuflichen Arzneimitteln, auch in Kombinationspräparaten enthalten ist, sollten bei Verdacht auf Leberschädigung insbesondere auch nach zusätzlich gekauften Schmerzmitteln oder Grippemitteln gefragt werden. Eine Antidot-Therapie mit N-Acetylcystein ist umso wirksamer, je eher sie begonnen wird. **Bitte beachten Sie hierzu auch den Beitrag „Paracetamol bei Risikogruppen“ auf Seite 32 dieses Heftes.**

Coxibe: Unterschiede bei kardiovaskulärem Risiko

In unserem Beitrag in KVH aktuell 2/2011, Seite 16-17, hatten wir folgende Zwischenüberschrift formuliert: „Coxibe haben das höchste, Naproxen das geringste Risiko“. Dies kritisiert ein Manager der Firma Pfizer und schreibt uns, dass sich die Coxibe untereinander unterscheiden. In der Tat ergeben die bisherigen Daten je nach Endpunkt ein differenziertes Bild für die einzelne Coxibe; der nachfolgende Beitrag greift dies nochmals auf. Letztlich bleibt es aber dabei: Insgesamt ist das kardiovaskuläre Risiko beim Naproxen am geringsten.

NSAR: Kardiovaskuläre Risiken

In einer Metaanalyse wurden die kardiovaskulären Risiken nicht-steroidaler Antiphlogistika (NSAR) untereinander verglichen. Aufgrund mangelnder Studien (und mangelnder Zusammenarbeit mit einem Hersteller) konnten nur Celecoxib, Diclofenac, Etoricoxib, Ibuprofen, Lumiracoxib, Naproxen und Rofecoxib analysiert werden, über das Risiko anderer NSAR kann keine Aussage gemacht werden. Die Ergebnisse für unterschiedliche Einzelrisiken:

Herzinfarktisiko: Rofecoxib > Lumiracoxib > Ibuprofen > Celecoxib, andere NSAR: nicht signifikant.

Schlaganfallrisiko: Ibuprofen > Diclofenac > Lumiracoxib, andere NSAR: nicht signifikant, leicht erhöht bei Naproxen und Etoricoxib.

Kardiovaskulärer Tod: Etoricoxib > Diclofenac, andere NSAR: nicht signifikant, bis auf Naproxen jedoch leicht erhöht.

Naproxen schneidet in Bezug auf die untersuchten Risiken gut ab, allerdings muss ein höheres gastrointestinales Risiko im Vergleich zu Diclofenac berücksichtigt werden. Grundsätzlich muss bei einer symptomatischen Behandlung der Grundsatz „primum non nocere“ verstärkt gelten: Insbesondere bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Risiken sollten niedrige Dosierungen und eine einmalige tägliche Anwendung (= Einfluss auf den Prostaglandinmetabolismus wird verringert) bevorzugt werden.

Aufgrund der derzeitigen Diskussion zur Toxizität von Paracetamol oder der bekannten UAW von Opioiden sollte eine individuell unterschiedliche Wirksamkeit und Verträglichkeit von Analgetika weiterhin als Ordnungsmaßstab für die Schmerztherapie bevorzugt berücksichtigt werden.

Dr. med. Günter Hopf



Hausärztliche Leitlinie Kardiovaskuläre Prävention



Version 1.00 vom 02.08.2011

Revision bis spätestens
August 2014

Anmerkung:

Die Leitlinie umfasst insgesamt 107 Seiten. Wir veröffentlichen angesichts des Umfangs nur die wichtigsten Aspekte.

Die gesamte Leitlinie einschließlich der im Text erwähnten Anhänge und Literaturstellen (Ziffern in Klammern), die hier nicht abgedruckt sind, finden Sie im Internet unter www.pmvforschungsguppe.de. Auf dieser Webseite bitte den Cursor in der Menü-Leiste im oberen Teil der Seite auf *Publikationen* positionieren und im aufklappenden Untermenü auf *Leitlinien* klicken. Dann können Sie die gesamte Leitlinie einsehen bzw. als PDF-Datei auf Ihren Computer herunterladen. Eine weitere Bezugsquelle finden Sie unter www.leitlinien.de. Dort oben auf „*Leitlinie finden*“ klicken, dann links *Anbieter* auswählen, anschließend führt unter L die „*Leitliniengruppe Hessen*“ zu den hausärztlichen Leitlinien.

Darüber hinaus gibt es die Hausärztlichen Leitlinien inzwischen auch als Buch aus dem Deutschen Ärzteverlag: „Hausärztliche Leitlinien“, 851 Seiten mit 115 Abbildungen und 210 Tabellen, mit CD-ROM.
ISBN 978-3-7691-0604-6

F. W. Bergert
M. Braun
H. Clarius
K. Ehrenthal
J. Feßler
J. Gross
J. Hintze
U. Hüttner
B. Kluthe
A. Liesenfeld
E. Luther
J. Seffrin
G. Vetter
U. Popert (DEGAM)
S. Ludt (DEGAM)
I. Schubert (PMV)

4	Kontext und Kooperation	48	Medikamentöse Präventionsmaßnahmen
			Therapiebaustein: Blutdrucksenkung
5	Verantwortlichkeit	49	Therapiebaustein: Diabetes mellitus
6	Hausärztliche Leitlinien	50	Therapiebaustein: Lipide
	Präambel	52	Therapiebaustein: Gerinnungshemmung
8	Prävention als hausärztliche Aufgabe	53	Therapiebaustein: Vitamine
9	Kardiovaskuläres Risiko	54	Therapiebaustein: Adipositas
	Von einzelnen Risikofaktoren zum Gesamtrisiko	56	Therapiebaustein: Raucherentwöhnung
10	Hausärztliche Schlüsselfragen	57	Qualitätssicherung
12	Themen der Leitlinie		Indikatoren für die Selbstevaluation
13	Ziele der Leitlinie	58	Indikatoren für die Selbstevaluation: AQIK/QISA
	Adressaten der Leitlinie	59	Hausärztliches Screening
14	Zielgruppe für Risikoprävention?		Weitere Abklärung auf eine KHK
	Barrieren der Implementierung	61	Hausärztliche Schnittstellen
15	Risikoermittlung		Zusammenarbeit mit anderen Berufsgruppen /
	Warum soll eine Risikoermittlung durchgeführt werden?		Einrichtungen
	Warum Risikoberatung?	62	Empfehlungen im Überblick
	Welcher Risikoscore?	63	Literatur
17	Wie erfolgt eine Risikoberatung mit arriba©?	79	Anhang
22	Individuelles Gespräch über das Risiko		Zeitschiene für die Beratung und Begleitung des
	Wie kann das Risiko erklärt werden?		Patienten (Vordruck für Patientenakte)
	Welche Hilfestellungen können gegeben werden?	80	Entscheidungsfindung
24	Verhaltensorientierte Beratung	81	Algorithmus zur Erfassung der Veränderungsbereitschaft:
25	Stufen der Verhaltensänderung		körperliche Aktivität
26	Stufen der Veränderungsbereitschaft	82	Algorithmus zur Erfassung der Veränderungsbereitschaft:
28	Verhaltensorientierte Beratung: 5 A-Strategie		Ernährung
29	Hilfestellung für die Beratung	83	Algorithmus zur Erfassung der Veränderungsbereitschaft:
	Vierfeldertafel zur Entscheidungsfindung		Rauchen
30	Grenzen der Risikoprävention	84	Präventionsrezept: Ernährung
	Verhaltensprävention – Verhältnisprävention	85	Ernährung: Dickmachende Gewohnheiten
31	Individuelles Gespräch über das Risiko	86	Körperliche Aktivität: Lüdenscheider Aktivitätsfragebogen
	Wie kann ein Hausarzt soziale Netzwerke fördern?	87	Präventionsrezept: Bewegung
32	Allgemeine Präventionsmaßnahmen	88	Körperliche Aktivität: Hinweise für Patienten
	Allgemeine, nichtmedikamentöse Maßnahmen: zur	89	Körperliche Aktivität: Stundenplan
	Reduzierung des kardiovaskulären Risikos	90	Motivation zum Rauchstopp
34	Hinweise zur Ernährung	91	Materialien zur Raucherentwöhnung
38	5 A-Strategie als Hilfestellung zur Veränderung von	92	Cage-Test
	Ernährungsgewohnheiten	93	Motivation zur gesunden Lebensweise
39	Hinweise zur Bewegung als Prophylaxe	94	Individuelles Gespräch über das Risiko
41	Hinweise zur körperlichen Aktivität	95	Methodische Informationen zu arriba©
42	Hinweise zur Raucherentwöhnung	96	Modifikation von arriba© gegenüber Framingham
44	Hinweise zur zielgruppenorientierten Raucherberatung	99	arriba©-Papierversion
45	Alkoholkonsum	101	Risikokalkulations-Bogen für Männer
46	Beratung zum Alkoholverzicht	101	Risikokalkulations-Bogen für Frauen
47	Psychosozialer Stress	102	arriba©-Beratungsbogen
	Depression	104	Unterstützende Materialien für die Beratung
		104	Evidenzstärke der Studien
			Stufen der Empfehlung
		105	Warum hausärztliche Leitlinien?
			Arzneimittelauswahl in den hausärztlichen Leitlinien
		106	Anforderungen an hausärztliche Betreuung

Anmerkung: Die hier angegebenen Seitennummern beziehen sich auf die Seiten der Original-Leitlinie. Dieses Inhaltsverzeichnis soll hier zeigen, welchen Umfang die Leitlinie insgesamt hat und welche Details Sie darin erwarten können. Auf den folgenden Seiten finden Sie lediglich Auszüge aus der Leitlinie (siehe auch Erläuterung auf der vorhergehenden Seite).

Prävention als hausärztliche Aufgabe

Der Hausarzt ist im deutschen Gesundheitswesen der erste Ansprechpartner, er führt die Informationen aus verschiedenen Bereichen zusammen und kennt die lokalen Gegebenheiten und Schnittstellen. Sein ärztlicher Rat beeinflusst die Verhaltensänderungen von Patienten stärker als der anderer Anbieter im Gesundheitswesen [22, 121, 175]. Ein weiterer Vorteil ist, dass ca. 80% der Bevölkerung

Deutschlands mindest einmal im Jahr ihren Hausarzt kontaktieren [34]. Daher befasst sich diese Leitlinie in erster Linie mit präventiven und nicht mit kurativen Maßnahmen. Die Honorierungssystematik bildet Prävention nur eingeschränkt ab. Wir sind uns im Klaren, dass die Umsetzung einiger Vorschläge derzeit nicht vergütet wird, trotzdem halten wir die Prävention für eine originäre hausärztliche Aufgabe.

Kardiovaskuläres Risiko: Vom einzelnen Risikofaktor zum Gesamtrisiko

Beachten wir einzelne Risikofaktoren oder das Gesamtrisiko? Einzelne Risikofaktoren sind selten allein ursächlich für eine Erkrankung. Meistens weist ein Patient mehrere Risikofaktoren auf, die das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen begünstigen. Es ist ein zentrales Anliegen der Leitlinie, den Stellenwert des Gesamtrisikos für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse zu verdeutlichen.

Es gibt verschiedene Scores, anhand derer das kardiovaskuläre Gesamtrisiko bestimmt werden

kann. In dieser Leitlinie wird der arriba®-Score herangezogen, der sich auf die Framingham-Daten stützt und auf die hausärztliche Beratungssituation in Deutschland zugeschnitten ist. Wir haben arriba bereits in KVH aktuell Nr. 3/2008, Seite 16 vorgestellt. Details und natürlich auch die Kalkulations- und Beratungsbögen sowie eine Software-Lösung dazu erhalten Sie auch im Web unter:

www.arriba-hausarzt.de

Hausärztliche Schlüsselfragen

Die zentrale Frage lautet: Erreichen die richtigen Patienten die richtigen Maßnahmen?

- Erhalten alle Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eine Beratung und ein Therapieangebot zur Reduktion des Risikos?
- Werden Patienten mit niedrigem Risiko unnötigerweise medikamentös therapiert?

Erfahrungen aus der hausärztlichen Zirkulararbeit zeigen, dass einerseits die Beratung zu Lebensstiländernden Maßnahmen nicht im notwendigen Umfang durchgeführt wurde und andererseits bei der medikamentösen Therapie Hinweise auf eine Fehlallokation – z. B. Verordnung von Statinen bei geringem Risiko – vorlagen [231].

In Bezug auf die kardiovaskuläre Prävention in der Hausarztpraxis lassen sich weitere Fragen ableiten:

- Bei welchen Patienten soll die Risikobeurteilung bevorzugt durchgeführt werden?
- Ist die Familienanamnese erhoben worden?
- Ist vor einer Therapieeinleitung die Risikokontellation korrekt bestimmt worden?
- Wie werden die ermittelten Risikowerte verstanden? (Abstraktion von Zahlenwerten ist schwierig) Aussagen der Patienten wie »Die

Nichtraucher sterben auch« oder »Sterben müssen wir doch alle« legen nahe, dass die Risiken als gering bewertet werden. Die Interpretation von Risiken ist sehr individuell und vom Kontext abhängig.

- Hat der Patient evtl. andere Vorstellungen von seinem Risiko (»Ist doch nicht so schlimm!«, zieht er andere Konsequenzen (»Lieber eine Pille schlucken, als sich zu bewegen«).
- Sind die vorgeschlagenen Maßnahmen adäquat? (»Mehr Bewegung« bei polyarthritischen Patienten oder Bauhandwerkern ist schwer umzusetzen«.)
- Ist der Patient willens bzw. ist er fähig, die Empfehlungen umzusetzen?
- Wie kann die Akzeptanz der Maßnahmen sichergestellt werden? Bestehen Bedenken oder Ablehnung auf Seiten des Patienten (Weltbild, Selbstbild, Selbstwirksamkeit, soziale und kulturelle Akzeptanz. »Bei uns zu Hause läuft der Hirte – ich fahre mit dem Auto«). Sind Antrieb und Motivation ausreichend, um die vorgeschlagenen Maßnahmen umzusetzen (»Hat doch alles keinen Zweck« deutet auf Ohn- ►

- machtsgefühle hin, das Schicksal beeinflussen zu können).
- Wird der Arzt vom Patienten als »Vorbild« wahrgenommen (z. B. raucht der Arzt)?
 - Ist es vertretbar, statt einer allgemeinen Maßnahme (Rauchverzicht) eine medikamentöse Maßnahme (CSE-Hemmer) durchzuführen?
 - Wie sind die Auswirkungen der Risikoprävention (Nebenwirkungen, Interaktionen, aber auch Änderung des sozialen bzw. familiären Umfelds, neue Zeiteinteilung etc.) auf das Leben des Patienten zu beurteilen?
 - Wie oft muss das Risiko im Verlauf einer Therapie/Nichttherapie bestimmt werden?
 - Bestehen vor Ort Angebote für allgemeine Maßnahmen wie Nichtraucherprogramme, Ernährungsberatung, Gesundheitssport, Sportvereine etc.?
 - Sind wir Ärzte berechtigt, Druck auf Patienten auszuüben, die die Notwendigkeit von Lebensstiländerungen (z. B. Rauchverzicht) nicht einsehen? Falls ja, in welcher Form könnte ein solcher Druck erfolgen?
 - Gibt es Möglichkeiten, Risikopatienten zu erreichen, die nicht zum Arzt gehen?
 - Wo können wir strukturelle Präventionsmaßnahmen unterstützen?
 - Mit welchen eigenen Qualitätsindikatoren kann ich selbst in meiner Praxis meine Maßnahmen evaluieren?
 - Welche Qualitätsindikatoren bestehen für ein externes Qualitätsmanagement?

Risikoermittlung

Warum Risikoermittlung?

Nach neueren Erkenntnissen sollten sich Beratung und Therapie am »absoluten« Gesamtrisiko orientieren.

- Risiken wirken meist zusammen und können sich gegenseitig verstärken. Einzelrisiken werden oftmals überbewertet. Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren steigt das Gesamtrisiko aber überproportional (s. [156]).
- Die Behandlung von Personen mit hohem absoluten Risiko ist effektiver als mit niedrigem oder mäßig erhöhtem Risiko. In der Regel kann man davon ausgehen, dass z.B. bei einer sehr ausgeprägten Cholesterinerhöhung (z. B. > 350 mg%) eine Statin-Therapie sinnvoll ist. Aber was ist bei grenzwertigem Cholesterin und gleichzeitig mehreren »Grauzonen«-Risiken?

Warum kardiovaskuläres Risiko?

Für diese Leitlinie wurde die Bestimmung des »kardiovaskulären« Erkrankungsrisikos für Herzinfarkt und Schlaganfall mit arriba® für die folgenden 10 Jahre zu Grunde gelegt. Denn zum einen sind die Folgeerkrankungen von Arteriosklerose eine der häufigsten Ursachen für Erkrankung und Tod, zum anderen haben Herzinfarkt, pAVK und Schlaganfälle Präventionsoptionen mit ähnlicher Wirksamkeit. arriba® basiert auf den Framingham-Daten mit rechnerischer Anpassung an deutsche Verhältnisse. Gegenüber den üblichen Framingham-Rechnern wurde es als Beratungstool sowohl um die Darstellung des altersbezogenen (relativen) Risikos als

auch um die von Therapieeffekten erweitert. Die Leitlinienautoren haben sich für arriba® entschieden, da der Score in ein Beratungskonzept eingebunden ist. arriba und der Umgang mit diesem Score wurde in KVH aktuell bereits ausführlich beschrieben (Heft 3/2008), das Material dazu gibt es im Web unter www.arriba-hausarzt.de. Mit arriba kann das Risiko anschaulich anhand von Grafiken und Smilies demonstriert werden.

Zu Beginn der Risikogespräche muss man herausfinden, was der Patient schon zum Thema weiß; unter Erkrankungen wie »Schlaganfall« oder »Herzinfarkt« stellen sich unsere Patienten nicht unbedingt das Gleiche vor wie wir. Aber es geht auch um Ängste und Befürchtungen des Patienten (z. B.):

»Wissen Sie, was ein Herzinfarkt bedeutet? Hat unter Ihren Bekannten oder Verwandten schon einmal jemand einen Herzinfarkt gehabt?«

»Herzinfarkt oder Schlaganfall – was bedeutet das für Sie persönlich? Halten Sie sich für gefährdet?«

Dieser Schritt ist in das arriba®-Konzept integriert; hier unterscheidet es sich von allen anderen Risikorechnern, die eben nur Risikorechner sind.

Im Gespräch mit dem Patienten empfiehlt es sich, von sogenannten natürlichen Häufigkeiten zu reden: »Stellen Sie sich 100 Doppelgängerinnen von Ihnen vor, die dasselbe Alter, denselben Blutdruck, dasselbe Cholesterin usw. haben wie Sie. Von diesen werden in zehn Jahren drei einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erleiden, 97 nicht.« Die arriba®-Diagramme machen dies sehr einfach. ►

Für viele Patienten ist das Alter offensichtlich eine alltagsnähere und damit verständlichere Beschreibung als ein Ereignisrisiko in einem definierten Zeitraum. In diesem Beispiel lässt sich also formulieren: »Das individuelle Gefäßrisiko, d. h. das Risiko, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall in den nächsten zehn Jahren zu erleiden, entspricht bei diesem 47-jährigen Mann (21% statt 6% der Altersgruppe) dem mittleren Risiko eines ca. 74-jährigen Mannes (19%).« Die Patienten sind hierdurch meist sehr betroffen. Auch diese Aussagen sind mit arriba® ohne weiteres herzuleiten.

Bei alten Menschen gehen die individuellen Bewertungen oft weit auseinander. Objektiv lässt sich gerade bei Senioren das Risiko für Herzinfarkte oder Schlaganfall gut senken, aber wegen der häufigen Multimorbidität (= andere mögliche Todesursachen) verändert sich die Lebenserwartung weniger als in jüngeren Altersgruppen. Ulrich et al. [263] bzw. Jackson et al. [139] konnten in einer Modellrechnung zeigen, dass der Gewinn an Lebenserwartung ab dem 70. Lebensjahr deutlich abnimmt. Hier zeigt sich dann, wenn anwendbar, der besondere Nutzen einer gemeinsamen Entscheidung von Patient und Arzt, z. B. auf der Basis der mit arriba® dargestellten Optionen und Effekte.

Bewertung der Präventionsmöglichkeiten

Nach unseren Erfahrungen mit arriba® sind Patienten oft ernüchtert, wenn ihnen die zu erwartenden präventiven Effekte durch Medikamente anschaulich gemacht werden. Das gilt vor allem für die Risikokalkulation bei jüngeren Menschen. arriba® hilft, **die medikamentösen Interventionsmöglichkeiten realistischer einzuschätzen und die Motivation zu lebensstiländernden Maßnahmen zu fördern. Andererseits sind viele über die ausgeprägten Effekte von Nikotinstopp**

bzw. von vermehrter Bewegung/Sport verblüfft. Jede der beiden Maßnahmen bewirkt so viel wie zwei bis drei Medikamente [154]. Dazu kommt noch die verbesserte Lebensqualität, deswegen haben nichtmedikamentöse Maßnahmen Vorrang.

Machen Sie deutlich, dass die Entscheidungsalternativen meist vernünftige Argumente auf ihrer Seite haben, in der Regel ist keine völlig absurd:

»Da kann man nämlich durchaus geteilter Meinung sein, am Besten wir sehen uns das mal zusammen an.«

»Auch Ärzte sind sich in diesem Punkt nicht einig; am besten, Sie bilden sich Ihre eigene Meinung.«

Möglicherweise entscheidet sich der Patient bei diesem Gespräch gegen empfohlene Maßnahmen. Die Verantwortung liegt beim Patienten, die Dokumentation beim Arzt.

Absprache über weiteres Vorgehen

Der Vorteil der kontinuierlichen Arzt-Patient-Beziehung in der Allgemeinpraxis ist die Zeit. Gerade dann, wenn die Situation nicht klar ist und verschiedene Gesichtspunkte gegeneinander sprechen, kann man sich in ein bis vier Wochen noch einmal zusammensetzen. Regen Sie an, dass der Patient einen Vertrauten (z. B. Ehepartner) mitbringt.

Steter Tropfen...

In jedem Fall sollte die Erläuterung des Risiko-scores nicht das einzige Gespräch zu diesem Thema gewesen sein – eine Metaanalyse konnte anhaltende Effekte nur bei wiederholten Beratungen/Erinnerungen zeigen [236].

Nutzen Sie deshalb die Möglichkeit, dem Patienten einen Ausdruck der Beratungsergebnisse (unter dem Kartireiter »Druckdaten«) und natürlich ggf. auch eine Information als Umsetzungshilfe zu dem wichtigsten Beratungsergebnis mitzugeben.

Individuelles Gespräch über das Risiko

Risikoerläuterung

Die Kalkulation des kardiovaskulären Risikos bildet die Grundlage der Risikokommunikation und wird mittlerweile generell empfohlen [105, 233, 282]. Das individuelle Gespräch mit dem Patienten sollte im Idealfall dazu dienen, das errechnete Risiko für den Patienten verständlich zu machen, sein Bewusstsein für ein erhöhtes Risiko zu wecken und seine Bereitschaft zu Veränderungen modifizier-

barer Risikofaktoren zu fördern. Eine verständliche Risikokommunikation ist die Voraussetzung dafür, dass Patienten die Bedeutung von Behandlungsmethoden und deren Erfolgchancen verstehen und informiert über Therapieoptionen mitbestimmen können.

Die Vermittlung des kardiovaskulären Gesamtrisikos gestaltet sich jedoch aus mehreren Gründen besonders schwierig:

○ Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko ist für Pa- ➤

tienten ein abstraktes Konzept, in das multiple Risikofaktoren (in erster Linie Alter!) einfließen, die aber nur teilweise beeinflussbar sind [8].

- Das errechnete Risiko bezieht sich auf kardiovaskuläre Ereignisse, die in ferner Zukunft (in der Regel 10 Jahre) liegen, so dass die Gefahr nicht unmittelbar gefühlt wird [243] – dem gegenüber steht der Aufwand, dass die angestrebten Lebensstil-Veränderungen zur Risikoreduktion dauerhaft beibehalten werden müssen.
- Wir alle haben Schwierigkeiten unser individuelles Risiko realistisch einzuschätzen [270]. Dabei kommen Fehleinschätzungen sowohl in Form von Überschätzungen als auch von Unterschätzungen vor [269].
- Das Gesamtrisiko sollte möglichst neutral in natürlichen Häufigkeiten angegeben werden, Effekte von Interventionen in absoluten Häufigkeiten. »Droh- und Schreckszenarien« führen eher dazu, das eigene Risiko zu erkranken niedriger einzuschätzen (unrealistischer Optimismus [100]). Im Hinblick auf Verhaltensänderungen hat sich gezeigt, dass Verhaltensmaßregeln und angstauslösende Appelle, die gesundheitsförderndes Verhalten anregen sollen – je nach Intensität – eher abschwächend, im Sinne einer Abwehrhaltung wirken [148, 271].
- Visualisieren Sie das Risiko: Die bildliche Darstellung des Risikos bezogen auf eine definierte Population (100 Personen einer Bezugsgruppe) hat sich als gut verständlich erwiesen [174] (s. Smilies in arriba®). Andere grafische Darstellungen (z. B. Säulendiagramme) haben sich ebenfalls als hilfreich erwiesen [273]. Die Präferenzen für grafische Darstellungen sind unterschiedlich. Eine Auswahlmöglichkeit zwischen mehreren verschiedenen Formaten kann hilfreich sein [95] und wurde deshalb in arriba® berücksichtigt.
- Versuchen Sie emotionale Bezüge zu erfragen (»Risiko fühlen«): Fragen Sie beispielsweise nach Freunden, Verwandten, Nachbarn, die plötzlich verstorben sind. Lag dort eine ähnliche Risikosituation vor? Wurden Warnhinweise nicht beachtet?
- Wurde das Risiko verstanden? Vergewissern Sie sich, ob der Patient den Zusammenhang zwischen seinen Risikofaktoren und der Gefahr eines Infarktes/Schlaganfalls verstanden hat. Wenn Sie den Eindruck haben, dass Ihre Erläuterungen nicht verstanden wurden, der Patient die Gefährdung bagatellisiert, vereinbaren Sie einen neuen Termin, um die zentralen Punkte zu wiederholen und die nächsten Schritte zu besprechen.

- Folgen Sie bei der Beratung zur Verhaltensänderung den 5 A's (s. w. u.). Es gilt, Ressourcen aufzudecken und ein Arbeitsbündnis herzustellen. Ziele in kleine Schritte aufteilen, konkrete Schritte festlegen [97, 101].

Zusammenfassend: Informationen über das kardiovaskuläre Gesamtrisiko verbessern die subjektive Risikoeinschätzung von Patienten und **erhöhen die Bereitschaft zu präventiven Maßnahmen** bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko [236]. Der Effekt ist besonders bei wiederholten Beratungen nachweisbar.

Über die Erläuterung und Visualisierung des Gesamtrisikos hinaus zielt die Risikokommunikation auch darauf ab, mögliche Therapieoptionen mit entsprechenden Risikoreduktionen zu veranschaulichen. Dieses Vorgehen soll die gemeinsame Entscheidungsfindung von Arzt und Patient für die weitere Maßnahmenplanung unterstützen, d. h. herauszufinden und gemeinsam festzulegen, zu welchen Maßnahmen der Patient bereit und fähig ist.

Da das Potenzial für Verhaltensänderungen zum großen Teil im Patienten selbst liegt, ist es die Aufgabe des Hausarztes, dieses gezielt zu mobilisieren. Es geht weniger um Wissensvermittlung, als vielmehr darum, die Motivation des Patienten zu erkennen und zu fördern. Dabei muss bedacht werden, dass sich menschliches Verhalten nicht schlagartig nach dem Alles-oder-Nichts-Gesetz verändert, sondern dass sich diese Veränderung in einem Prozess schrittweise vollzieht. Die Gesprächsführung ist deshalb von großer Bedeutung.

Worum geht es bei der Beratung?

Kurz gesagt, sind folgende Aspekte zentral:

1. »Hol den Patienten ab, wo er steht.«
2. »Halt ihn bei der Stange.«
3. »Erspar Dir unnötige Aktionen.«
4. »Verteile die präventiven Aufgaben.«
5. »Entlaste Dich. Zieh' Dir nicht den Schuh an, die Probleme des Patienten für ihn lösen zu wollen.«

Lernprozesse benötigen Wiederholung, Bestätigung und damit Zeit. Die Leitliniengruppe geht davon aus, dass sich die verschiedenen Schritte zur Umstellung von Verhaltensweisen durchaus über einen Zeitraum bis zu zwei Jahren erstrecken können (siehe Abb. 1 auf der gegenüberliegenden Seite).

Für die Beratung zur Lebensstiländerung ist es hilfreich a) von der Erfahrung auszugehen, dass ►

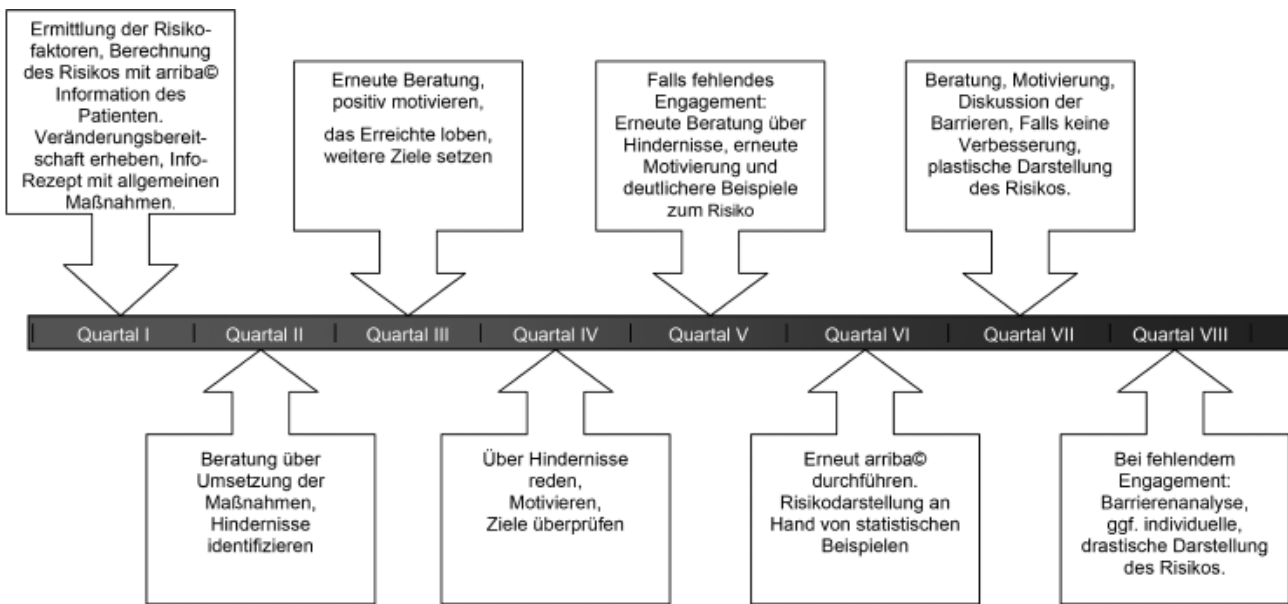


Abb. 1: Ablauf der Beratung über 2 Jahre bei (zunächst) erfolgreicher Umsetzung des Beratungsrezeptes

es sich um einen langwierigen Prozess handelt und b) die Annahme zu teilen, dass die Patienten hierbei fünf Stufen durchlaufen: 1. Absichtslosigkeit, 2. Absichtsbildung, 3. Vorbereitung, 4. Handlung, 5. Aufrechterhaltung (siehe Abb. 2 unten auf dieser Seite). Innerhalb des Modells sind sowohl Fort- als auch Rückschritte möglich. Die Patienten verharren unterschiedlich lange auf den jeweiligen Stufen. **Zu den stabilsten Stufen gehört die Absichtslosigkeit.** Patienten können jahrelang auf dieser Stufe verharren bis ein Ereignis das Fortschreiten in die nächste Stufe initiiert. Das Abwägen möglicher Vor- und Nachteile einer Verhaltensänderung (Entscheidungsbalance) sowie das Vertrauen in die eigenen Fähigkeiten, das Verhalten auch tatsäch-

lich verändern zu können (Selbstwirksamkeit), sind wichtige Faktoren für das Fortschreiten von einer Stufe zu nächsten.

Hier setzt die Beratung an: Im Kern geht es darum, dem Patienten zu helfen, die von ihm wahrgenommenen Vor- und Nachteile einer Verhaltensänderung zu erkennen und zu bewerten, so dass Barrieren für eine Verhaltensänderung abgebaut werden und Vorteile überwiegen. Das Konzept hat sich insbesondere in der Raucherentwöhnung [250] und bei Förderung körperlicher Aktivität oder gegen Alkoholabusus [257] bewährt.

Vorteile für den Hausarzt:

Die Berücksichtigung der Phase, in der sich der Patient befindet, ermöglicht im Vergleich zu ▶



Abb. 2: Veränderungsphasen und die dazugehörige Motivationslage [181]

her-kömmlichen Beratungskonzepten eine höhere Effizienz und einen ökonomischen Einsatz der eigenen Beratungsressourcen. Dies konnte vielfach gezeigt werden [20, 85, 147, 148, 219, 249, 252, 260, 268].

Im Gespräch mit dem Patienten ist es notwendig, sich schnell einen Eindruck zu verschaffen, ob sich der Patient mit seinem Lebensstil überhaupt schon einmal auseinandergesetzt hat. In der Praxis kann die Phase, in der sich der Patient befindet (siehe linke Spalte der Tabelle) folgendermaßen erfragt werden [83]:

Sind Sie dazu bereit, Ihr (gesundheitsschädigendes) Verhalten (Rauchen, Bewegungsmangel etc.) zu verändern?

Absichtslosigkeit	Ich habe absolut keine Absicht, mein Verhalten zu ändern.
Vorbereitung	Ich habe eine klare Entscheidung getroffen, mein Verhalten innerhalb der nächsten 30 Tage zu verändern
Handlung	Ich habe mein Verhalten verändert, seit weniger als 6 Monaten
Aufrechterhaltung	Ich habe mein Verhalten verändert, seit mehr als 6 Monaten

Ziel ist es, dem Patienten zu helfen, sich mit seinem Lebensstil zu befassen, seine Wünsche und emotionalen Reaktionen sowie deren Einfluss auf das Problemverhalten zu erkennen und alternative Verhaltensmuster zu entwickeln. Die Beratung ist gleichzeitig patientenzentriert und nondirektiv. Basis der Gesprächsführung sind Empathie, vermittelt durch aktives Zuhören, und Paraphrasieren. Empathie bedeutet in diesem Zusammenhang die Akzeptanz des Patienten in seiner Ambivalenz bzw. auf seiner Motivationsstufe. Auf ein konfrontatives Vorgehen wird verzichtet und die Intervention stets an die Veränderungsbereitschaft des Patienten angepasst.

Ist die Motivationslage einer Person erfasst (s. o.), so kann die weitere Beratung zielgerichtet erfolgen. Durch bestimmte Schlüsselfragen soll der Patient in seinen Bemühungen um Änderungen des Lebensstils unterstützt und das Fortschreiten zur nächsten Motivationsphase gefördert werden (siehe Tabelle oben auf der gegenüberliegenden Seite).

Für die phasenspezifische Intervention gibt es hilfreiche Beratungsmethoden, wie z. B. die 5-A-Strategie [94, 96, 147, 252]

- **Assess:** Erfassen des Risikoverhaltens und der Veränderungsbereitschaft (Motivation, Wissen).

- **Advise:** Direkte, deutliche Empfehlung zur Verhaltensänderung.
- **Agree:** Festlegung von gemeinsamen Zielen unter Berücksichtigung der Änderungsbereitschaft.
- **Assist:** Unterstützende Maßnahmen.
- **Arrange:** Vereinbarung von Folgekontakten.

Die einzelnen Schritte erfordern nicht mehr als eine jeweils **drei- bis zehninminütige Beratungszeit**. Die 5 A's strukturieren die Beratung und erleichtern eine nachvollziehbare Dokumentation. Im zeitlichen Verlauf der Patientenbetreuung erlaubt die Strategie ferner, den Fokus auf gezielte Maßnahmen zu legen, die ein Fortschreiten der Verhaltensänderungsbereitschaft von einer Stufe auf die nächste unterstützen sollen.

Die Leitliniengruppe empfiehlt folgendes Vorgehen

- Eigenen Termin für die Beratung vereinbaren.
- Potentielle Maßnahmen erläutern.
- Vorteile einer Risikosenkung mit dem Patienten herausarbeiten (was gewinnen Sie, wenn Sie mit dem Rauchen aufhören?).
- Gründe für und gegen Verhaltensänderung zusammentragen (s. Vierfeldertafel zur Entscheidungsfindung).
- Erfragen, was schon mit welchem Erfolg oder Misserfolg erprobt wurde.
- Gemeinsam beraten,
- welche Maßnahmen umgesetzt werden können, welche Ziele bis wann realistisch erreicht werden können,
- wer den Patienten unterstützen kann («Welche Mitstreiter können Sie gewinnen?»),
- wie die Maßnahme sich mit Berufstätigkeit, Reisen etc. vereinbaren lässt,
- an wen sich der Patient bei Rückschlägen und Motivationsverlust wenden kann und
- wie eine mögliche Belohnung aussehen kann.

Daran anschließend:

- Therapieplan erstellen,
- Folgetermin vereinbaren,
- Informationsmaterial mitgeben.

Entscheidungsfindung (für Patienten):

Füllen Sie die Tabelle (s. Rückseite des Heftes) zur Entscheidungsfindung aus und geben Sie in jedem der vier Abschnitte so viele Gründe wie möglich an (Darstellung mod. nach [193], s. Abb. auf der Rückseite des Heftes).

Stufe der Veränderungsbereitschaft	Mögliche Schlüsselfragen zur Förderung der Verhaltensänderung
Absichtslosigkeit ○ Bewusstsein schaffen	<ul style="list-style-type: none"> ○ Was wissen Sie bereits über den Einfluss Ihres Verhaltens auf die Gesundheit? ○ Wie wirkt sich das Verhalten auf Ihr Befinden aus? ○ Was können Sie für sich gewinnen, wenn Sie Ihr Verhalten ändern? ○ Wie sähe Ihr Leben ohne dieses Verhalten aus?
Absichtsbildung ○ Handlungsbereitschaft und Probehandeln fördern	<ul style="list-style-type: none"> ○ Welche Vorteile sehen Sie in einer Verhaltensänderung? ○ Welche Schwierigkeiten fürchten Sie bei einer Verhaltensänderung? ○ Welche bisherigen Erfahrungen haben Sie damit gemacht, etwas zu verändern? ○ Was könnten Sie tun, wozu wären Sie bereit?
Vorbereitung ○ Umsetzung in den Alltag fördern	<ul style="list-style-type: none"> ○ Was wissen Sie darüber, wie andere ihr Verhalten geändert haben? ○ Was haben Sie selbst schon ausprobiert, um Ihr Verhalten zu ändern? ○ Welche Hilfe und Unterstützung können Sie mobilisieren? ○ Was wollen Sie ab sofort erproben?
Handlung ○ Unterstützung mobilisieren	<ul style="list-style-type: none"> ○ Was haben Sie bereits erreicht? Worauf können Sie stolz sein? ○ Was hat Ihnen bisher geholfen? ○ Wie reagieren Sie auf Schwierigkeiten und Hindernisse? ○ Welche Unterstützung haben Sie? ○ Wie belohnen Sie sich? ○ Welche Hilfestellungen brauchen Sie?
Aufrechterhaltung ○ Positive Verstärkung und Rückfallprophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> ○ Welche Vorteile des geänderten Verhaltens sind für Sie am Wichtigsten? ○ Was hat Ihnen bisher am meisten geholfen? ○ Wie werden Sie mit möglichen Ausrutschern und Rückfällen umgehen? ○ Wie wollen Sie weitermachen?

Grenzen der Risikoprävention

Grenzen der individuellen Prävention

Bei alledem sollte nicht den Blick für die Tatsache verstellt werden, dass Gesundheit und Krankheit multifaktorielle Geschehen sind. Jeder kennt Fälle, bei denen Patienten mit starker familiärer Belastung für ein kardiales Risiko trotz Elimination der erkennbaren und beeinflussbaren Risikofaktoren ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben. Hier waren vielleicht »die Gene stärker« bzw. andere weniger offensichtliche Belastungen. Das Risikofaktorenkonzept, das hier vorrangig auf die Verhaltensprävention abzielt, darf nicht dazu führen, Patienten die »Schuld« am kardiovaskulären Ereignis zuzuweisen (»blaming the victim«) – denn wie auch bei der medikamentösen Behandlung gibt es keine Garantie für Erfolg.

Neben den klassischen Risikofaktoren müssen wir vor allem das sozio-kulturelle Umfeld betrachten: In welcher Umgebung ist ein Patient aufgewachsen, wie lebt er heute? Bestehen soziale Netzwerke? Wie ist seine Lebenseinstellung? So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Personen mit einer positiven Lebenseinstellung eine deutlich

längere Lebenserwartung haben [170]. Mit anderen Worten: Die psychosoziale Situation eines Patienten ist ebenfalls ein wichtiger Einflussfaktor für die Entstehung und Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen [227].

Sorgen vor Arbeitsplatzverlust, Angst vor sozialem Abstieg, Unzufriedenheit am Arbeitsplatz oder familiäre Probleme können zu psychischer Belastung, somatoformen Störungen oder auch Verhaltensweisen führen, die ihrerseits negative gesundheitliche Auswirkungen haben. Es besteht soziale Ungleichheit hinsichtlich den Möglichkeiten, eigene Ressourcen – finanzieller wie intellektueller Art – zur Kompensation von Belastungen (Stress oder auch gesundheitliche Beeinträchtigungen) zu mobilisieren.

Verhältnisprävention

Die Leitliniengruppe ist sich über die Grenzen der Verhaltensprävention bewußt und sieht auch eine Notwendigkeit für Maßnahmen zur Verhältnisprävention. An dieser Stelle sei auf gesundheitsfördernde Maßnahmen als Settingansatz in ►

Organisationen (Kindergarten, Schule, Betrieb, Verwaltung, Verein) verwiesen. Letzteres kann dazu beitragen, Bewusstseinsänderungen von Einzelnen oder ganzen Patientengruppen herbeizuführen und eine aktive Beteiligung zur Stärkung der Gesundheit zu fördern.

Nachhaltige Effekte können vor allem bei Patienten mit hohem Risiko erreicht werden. Sie können jedoch nur erzielt werden, wenn verhaltens- und verhältnispräventive Aktivitäten auf verschiedenen Ebenen des Gesundheitswesens synergistisch miteinander vernetzt werden.

Auch der Hausarzt hat einige Möglichkeiten, direkte Verbesserungen im und am sozialen Netz des Patienten anzustoßen:

- Mitwirkung/Anregung zur Gründung einer Gesundheitsabteilung im lokalen Sportverein (z. B. Herzsport-, Lungensport-, Diabetesgruppe, Rückenschule, Adipositasgruppe).
- Nach Abfragen von Interessen des Patienten Empfehlung von Vereinen, z. B. Gesangsverein, Heimatverein.
- Aufforderung zur Bildung von Gruppen mit

Gleichgesinnten, z. B. Skatgruppe, Kochgruppe, Wandergruppe (Aushänge in der Praxis).

- Hinweise auf Möglichkeiten zur sozialen Betätigung (z. B. grüne Schwestern im Krankenhaus, Mitarbeit im Hospizverein, beim Rotem Kreuz, in Selbsthilfegruppen).
- Hinweis zur Möglichkeit der Aushilfstätigkeit als Lehrer, im Kindergarten/Hort, Hausaufgabenhilfe, Begleiter von Altenfahrten etc.
- Aufforderung zur Nachbarschaftshilfe, z. B. Kinderbeaufsichtigung, Hund ausführen von alten und gebrechlichen Menschen.
- Hinweise auf Institutionen wie betreutes Wohnen, Wohngemeinschaften u.ä.

Dieses multifaktorielle Geschehen mit seiner genetischen, ökologischen und sozialen Komponente sollte bei der in dieser Leitlinie vorgestellten Risikoberechnung im Auge behalten werden. Auch aus diesem Grund sollte die Beratung zur kardiovaskulären Prävention beim Hausarzt erfolgen, der idealerweise diese Zusammenhänge kennen und beachten sollte.

Zwei Seiten, die Ihnen die präventive Arbeit erleichtern

Die Patienten zur präventiven Mitarbeit zu bewegen, ist keine Aufgabe, die man mit links erledigt. Umso hilfreicher können kleine Arbeitserleichterungen sein. Zwei Formulare aus der hausärztlichen Leitlinie „Kardiovaskuläre Prävention“, die wir hier zum Teil abdrucken, bieten eine kleine Unterstützung: Eine Seite ist für die Patientenakte geeignet und dient der strukturierten Dokumentation der präventiven Aktivität. Die zweite Seite ist als Motivationshilfe für den Patienten gedacht – das Ausfüllen kann den Motivationsprozess beim Patienten positiv beeinflussen.

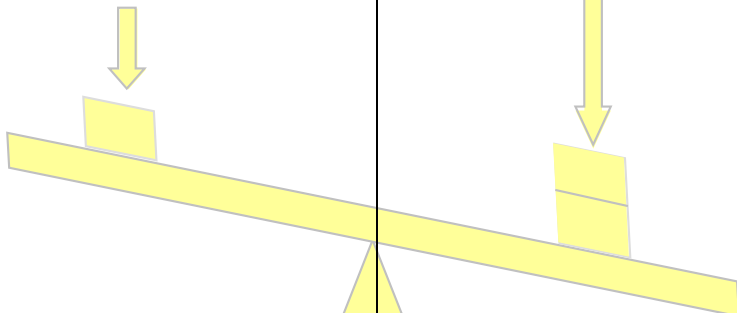
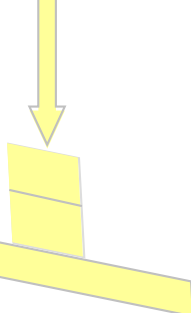
Zeitschiene für die Beratung und Begleitung des Patienten (für die Patientenakte).
Siehe dazu auch Text Seite 42/43 in diesem Heft (KVH aktuell 4/2011).

Patient:

Beratungsbeginn am:



**Ergebnis: arriba®
Empfehlungen:**

Gründe das gesundheitsschädigende Verhalten beizubehalten	Gründe für eine Verhaltensänderung
<p>1. Welche Vorteile hat die Beibehaltung des gesundheitsschädigenden Verhaltens für Sie?</p> 	<p>2. Welche Bedenken haben Sie gegen die Beibehaltung Ihres gesundheitsschädigenden Verhaltens?</p> 
<p>3. Welche Bedenken haben Sie dagegen, Ihr gesundheitsschädigendes Verhalten zu verändern?</p>	<p>4. Welche Vorteile sehen Sie in der Änderung Ihres gesundheitsschädigenden Verhaltens?</p>

Mod. nach [193]

Hilfe zur Entscheidungsfindung bei der Planung präventiver Maßnahmen: Was spricht für, was spricht gegen eine Änderung des Lebensstils?