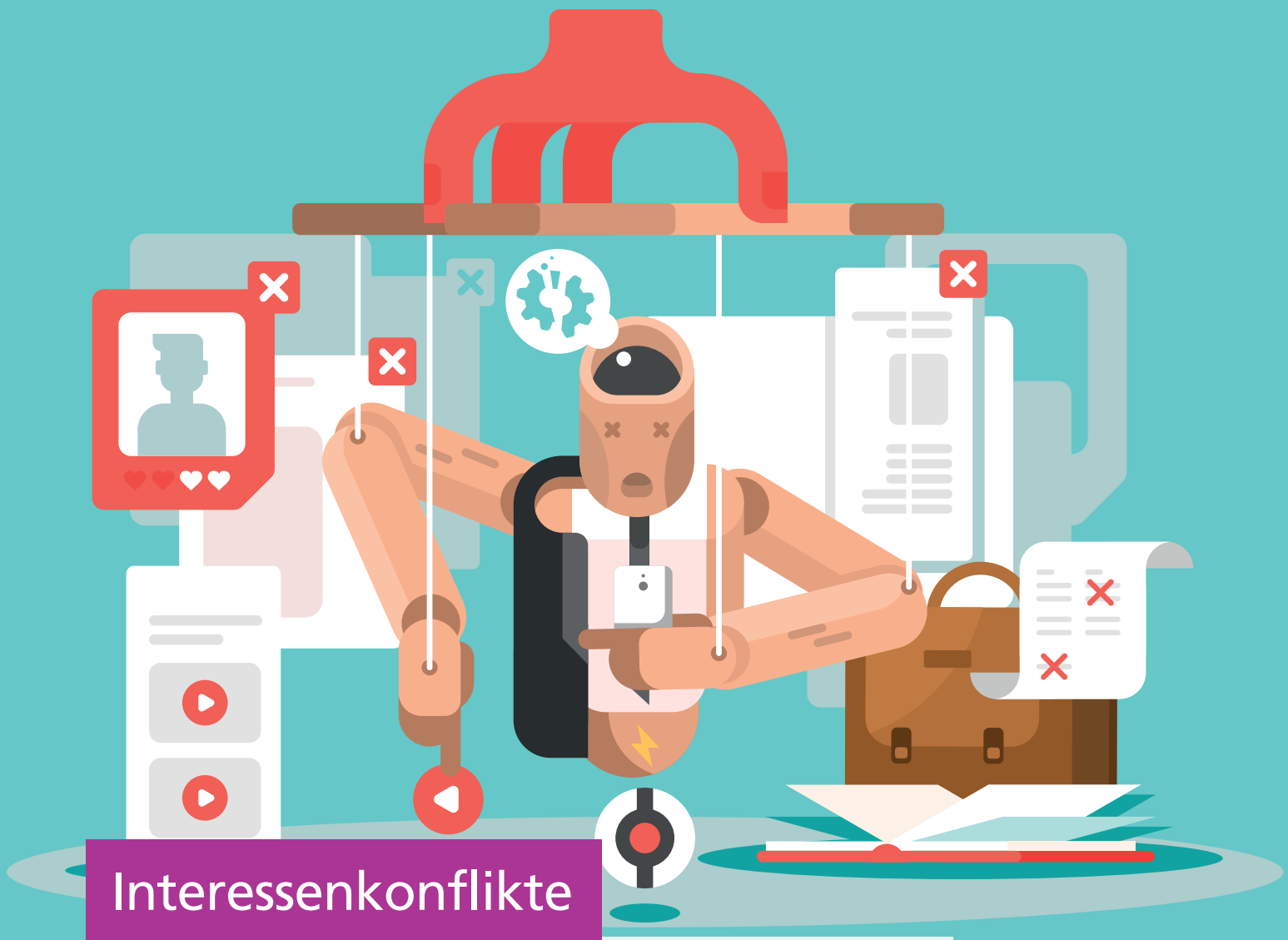
KV aktuell
Informationsdienst der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen

Pharmakotherapie

Rationale und rationelle Pharmakotherapie in der Praxis

Jahrg. 22, Nr. 1 | März 2017



Interessenkonflikte

Fremdgesteuert bei der Verordnung?

STANDPUNKT
Therapie der überaktiven Blase: Keine Erfolgsgeschichte

FORSCHUNG & PRAXIS
Codein: Von wegen harmloser Hustenstiller!

NACHRICHTEN
Penicillin-Allergie: Den Verzicht abwägen

Umgehen mit Interessenkonflikten

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

unser aktuelles Schwerpunktthema „So unabhängig sind wir wirklich“ befasst sich mit einer Vielzahl äußerer, innerer und auch nichtmedizinischer Faktoren, die auf unser Verhalten bei der Verschreibung von Medikamenten einwirken. Wir halten uns häufig für unabhängig und wenig manipulierbar: So räumen maximal 1,3 Prozent der Hausärzte ein, dass sie bezüglich der Verordnung beeinflussbar sein könnten. Dabei werden viele unserer Entscheidungen vom Unterbewusstsein beziehungsweise durch nichtmedizinische Einflüsse gesteuert. Dazu gehören beispielsweise offene und noch mehr verdeckte Maßnahmen der Pharmaindustrie, aber auch der teils massive Druck der Patienten. Dies führt häufig zu Verordnungen „wider besseres Wissen“, zum Verschreiben teurer Medikamente – die meist nicht besser wirken als die evidenzbasierte Standardtherapie –, zur Anwendung von Wirkstoffen mit umstrittener Indikation sowie möglicherweise auch zu einer statistischen Ausweitung des Verordnungsvolumens gegenüber der eigenen Fachgruppe.

Viele Arzneimittelverordnungen werden unterbewusst von nichtmedizinischen Faktoren gesteuert.

Damit sind wir bei der Wirtschaftlichkeitsprüfung und Arzneimittelregressen. Der Gesetzgeber hat zum 01.01.2017 ermöglicht, dass die Richtgrößenprüfung beziehungsweise die statistische Jahresprüfung durch ein anderes Prüfverfahren abgelöst werden kann. Wir haben uns in Hessen für die Prüfung nach dem Fachgruppendurchschnitt der Arzneimittelverordnungen und Heilmittel entschieden. Ein wichtiges Argument für diese Prüfart, die die Regelprüfung vor den Richtgrößenprüfungen war, ist, dass sie nicht zu mehr Prüfverfahren führen wird. Sichergestellt ist dies dadurch, dass wir die Richtgrößenprüfung des Jahres 2013 in einer Modellberechnung mit der Prüfung nach Fachgruppendurchschnitt des gleichen Jahres verglichen haben. Beide Prüfverfahren unterscheiden sich letztendlich nur durch ihr Verordnungsbudget. Das Budgetvolumen „Fachgruppendurchschnitt“ ist geringer als das rechnerisch ermittelte Volumen des Richtgrößenbudgets. Deshalb ist erst die Überschreitung des Fachgruppendurchschnitts um mehr als 45 Prozent das Kriterium zur Einleitung eines Prüfverfahrens. Bei Richtgrößenbudgets geschieht dies bereits bei Überschreitung um mehr als 25 Prozent. Das neue Prüfsystem führt zu etwa fünf Prozent weniger Verfahren, sowohl bei Arznei- als auch bei Heilmittelverordnungen.

Eine informative Lektüre wünscht Ihnen Ihr

Dr. med. Wolfgang LangHeinrich

Inhalt

1|2017

SCHWERPUNKT SEITEN 4–15

Interessenkonflikte
Medikamentenverordnung: So unabhängig sind wir wirklich

NACHRICHTEN SEITEN 16–19

Patientensicherheit: Alere nimmt INRatio-Geräte vom Markt
Pankreatitis: Folge der Codein-Einnahme
Betablocker nach Infarkt: Nutzen nur im ersten Jahr?
Beta-Lactam-Antibiotika: Bei Penicillin-Allergie den Verzicht abwägen
Embolieprophylaxe vor Kardioversion: VKA und NOAK vergleichbar

STANDPUNKT SEITEN 20–23

Therapie der überaktiven Blase: Keine Erfolgsgeschichte

FORSCHUNG & PRAXIS SEITEN 24–36

Codein: Von wegen harmloser Hustenstiller!
Antikoagulation: Vitamin-K-Antagonisten oder NOAK?
Laktatazidose: Neue Grenzen für die Metformin-Therapie
Opioide: UAW im Blick
Am Puls der Zeit: Chronopharmakologie in der Praxis

DIALOG SEITEN 37–42

Choosing wisely: Die Top-5-Empfehlungen in der Orthopädie
Rezept des Monats: Kaum einschätzbare Gefahren
Richtigstellung: Verordnungsänderung bei kortisonhaltigen Nasensprays
Impressum

Hinweis:

Angaben zu möglichen Interessenkonflikten der Autoren dieses Magazins können bei der Redaktion (petra.bendrich@kvhessen.de) erfragt werden.

In KVH aktuell genannte geschützte Produktnamen sind, unabhängig davon, ob sie als solche gekennzeichnet sind, Marken und/oder Warenzeichen der jeweiligen Rechteinhaber und somit nicht frei verwendbar. Auf eine Kennzeichnung der Produktnamen mit einem Warenzeichen wird daher verzichtet.

DE

SINFORMATION

REGRESS

ZUWENDUNGEN

PHARMAWERBUNG

PATIENTENWUNSCH

Prof. Dr. med.
Klaus Lieb

Direktor der Klinik
für Psychiatrie und
Psychotherapie,
Universitätsmedizin
Mainz
klaus.lieb@
unimedizin-mainz.de

KONTAKT

INTERESSENKONFLIKTE

So unabhängig sind wir wirklich

Ärztliche Entscheidungen unterliegen vielen Einflüssen – auch bei der Medikamentenverordnung. Was man über die unterschiedlichen Einflussfaktoren wissen sollte und wie man sich davor schützen kann.

Ärzte oder Psychotherapeuten haben – wie jeder Mensch – eigene Interessen. Dazu gehört zuerst einmal der Wunsch, das möglichst Beste für seine Patienten zu tun.[9] Therapeuten sprechen häufig vom „primären Interesse". Daneben stehen aber immer auch andere Ziele, die eng mit der Therapie der Patienten verbunden sind: beispielsweise als Arzt einen angemessenen Lebensunterhalt zu verdienen, sich mit einer guten Behandlung einen Namen zu machen oder mit anderen Kollegen zu kooperieren und damit die Versorgungssituation zu verbessern. Weitere Interessen können aber auch sein, sich in Berufsverbänden für die Belange der eigenen Fachrichtung zu engagieren oder mit pharmazeutischen Unternehmen (pU) zu kooperieren, indem man sich von ihnen beraten oder zu Fortbildungen einladen lässt, selbst für diese Unternehmen als Referent tätig wird oder in der Forschung kooperiert.

Konflikt oder Korruption?

Wenn nun solche „sekundären Interessen" das Risiko mit sich bringen, dass sie das primäre Interesse unangemessen beeinflussen, spricht man von Interessenkonflikten.[11, 14] Beziehungen zu pU können beispielsweise zu einem solchen Risiko führen. Dasselbe gilt für Interessenkonflikte, die dadurch entstehen, dass Ärzte sich selbst oder Kollegen Patienten zuweisen oder Therapien empfehlen, von denen sie finanziell profitieren, die aber nicht dem Stand der Wissenschaft entsprechen. Auch Interessenkonflikte durch ökonomische Rahmenbedingungen oder ökonomisch getriebene Vorgaben von Klinikgeschäftsführern oder Krankenkassen können das ärztliche Verhalten unangemessen beeinflussen. Hier kommt das Problem hinzu, dass diese Rahmenbedingungen oft nicht der Kontrolle des einzelnen Arztes unterliegen und daher daraus entstehende Interessen-

konflikte durch ihn auch nicht einfach vermeidbar sind. Mit dem Gesetz zur Bekämpfung von Korruption im Gesundheitswesen (siehe Kasten 1; Bundesgesetzblatt, Teil I, Seite 1.254) hat der Gesetzgeber im Jahr 2016 im Strafgesetzbuch (StGB) festgelegt, unter welchen Umständen Interessenkonflikte auch für den niedergelassenen Arzt als korruptes Verhalten strafbar sein können (für angestellte oder beamtete Ärzte ist ein solches Verhalten schon länger strafbar). In einfachen Worten kann man sagen, dass Interessenkonflikte dann Korruption darstellen, wenn durch das Schließen einer Unrechtsvereinbarung eine bestimmte Partei im Wettbewerb bevorzugt wird. Theoretische Beispiele wären, dass ein Pharmareferent einen Arzt entsprechend der Menge der verordneten Medikamente der eigenen Firma finanziell an den Gewinnen beteiligt oder dass ein HNO-Arzt Kickback-Zahlungen vom Hörgeräteakustiker, dem er vereinbarungsgemäß die Patienten zuweist, erhält (Übersichten in [6, 7]).

Viele Ärzte haben für Interessenkonflikte einen „blinden Fleck" und sehen diese daher nicht als problematisch an.

Beziehungen zur Pharmaindustrie

Am besten untersucht sind Interessenkonflikte von Ärzten durch Kontakte mit pU. Als gesichert kann angesehen werden, dass in Deutschland nur ein kleiner Teil (maximal 5–10 Prozent) der Ärzte keine Pharmavertreter empfängt und keine Zuwendungen von pU wie Praxisbedarf, Arzneimittelmuster, Essenseinladungen, Einladungen zu Fortbildungsveranstaltungen oder Kongressen annimmt.[8] Gesichert ist ebenso, dass durch diese Beziehungen das Verschreibungsverhalten systematisch zugunsten der pU beeinflusst wird[10, 13], dass Ärzte mit engen Beziehungen zu pU die Vorteile von Medikamenten über- und die Nachteile unterbewerten[4, 16] und Patienten zudem schlecht über Interessenkonflikte ihrer Ärzte informiert sind und sich mehr Transparenz wünschen.[1] Viele Ärzte haben für diese Interessenkonflikte einen „blinden Fleck" und sehen sie daher häufig nicht als problematisch an.[5, 17] Gerade der letzte Punkt macht den Umgang mit Interessenkonflikten so schwierig und Transparenz und das Management von Interessenkonflikten (s. u.) so wichtig. Eigentlich bedarf es nicht einmal der oben genannten Studien, sondern nur, sich der Tatsache bewusst zu werden, dass pU niemals so viel Geld in die Beziehungspflege zu Ärzten stecken würden, wenn es sich nicht für sie lohnen würde. Das Problem sind in dieser Konstellation nicht die pU, sondern die Ärzte, die sich im Sinne der Interessen von pU beeinflussen oder als Redner und Meinungsbildner einspannen lassen. Rationalisierungen dieser Konflikte, die immer wieder vorgebracht werden, sind zuerst die Verneinung,

§ 299A STGB: **BESTECHLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN**

Wer als Angehöriger eines Heilberufs, der für die Berufsausübung oder die Führung der Berufsbezeichnung eine staatlich geregelte Ausbildung erfordert, im Zusammenhang mit der Ausübung seines Berufs einen Vorteil für sich oder einen Dritten als Gegenleistung dafür fordert, sich versprechen lässt oder annimmt, dass er

1. bei der Verordnung von Arznei-, Heil- oder Hilfsmitteln oder von Medizinprodukten,
2. beim Bezug von Arznei- oder Hilfsmitteln oder von Medizinprodukten, die jeweils zur unmittelbaren Anwendung durch den Heilberufsangehörigen oder einen seiner Berufshelfer bestimmt sind, oder
3. bei der Zuführung von Patienten oder Untersuchungsmaterial einen anderen im inländischen oder ausländischen Wettbewerb in unlauterer Weise bevorzugt,

wird mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

dass überhaupt eine Beeinflussung stattfindet. Außerdem herrscht die Überzeugung, man könne trotz der Beziehungen zu pU rationale Therapieentscheidungen treffen oder durch vielfältige Beziehungen zu pU würden sich diese Effekte aufheben. Einige betonen sogar, dass einem die Zuwendungen als Ober- oder Chefarzt zustünden, nachdem man so hart im Studium und Beruf für sein Fachwissen gearbeitet habe. Für diesen „blinden Fleck" sprechen auch viele Studien, die zeigen, dass die Beeinflussungsgefahr viel besser bei den Kollegen als bei einem selbst wahrgenommen wird.[8, 17]

Neue Wege der Beeinflussung

In den letzten Jahren hat die Art der Zuwendungen, die Ärzte via Pharmavertreter erhalten, eine deutliche Änderung erfahren. Dies ist teilweise Folge der eigenen Compliance-Regelungen zur freiwilligen Selbstkontrolle der Arzneimittelindustrie (FSA). Zudem sind Auslandsreisen mit Ehepartnern, luxuriöse Hotels und Begleitprogramme schon lange nicht mehr denkbar. Auch Kugelschreiber und Büromaterial bringen die meisten Vertreter nicht mehr mit, Essenseinladungen sind deutlich seltener geworden. Die pU haben daher ihre Strategie geändert und suchen zum einen zunehmend den Kontakt zu Patientenorganisationen, zum anderen nehmen sie Einfluss auf Gesundheitsinformationen im Internet. Mit Blick auf die Ärzte setzen sie aber unverändert auf folgende Beeinflussungsmechanismen: die Verteilung von Arzneimittelmustern und die Durchführung von Anwendungsbeobachtungen, die Organisation und Bezahlung von Fortbildungsveranstaltungen (häufig über zwischengeschaltete PR-Agenturen) und die Bezahlung von Meinungsbildnern, meist Ober- oder Chefärzten, die als Teil der Ärzteschaft und mit ihrer wissenschaftlichen Expertise die Ärzte besser von Arzneimitteln überzeugen sollen als die eigenen Pharmareferenten.

Transparenz in den Anfängen

Um Interessen und Interessenkonflikte für andere nachvollziehbar und beurteilbar zu machen, müssen sie zunächst einmal transparent gemacht werden.[9] Das reicht vom Praxisschild, auf dem der Patient erfährt, welche Therapien der Arzt oder Psychotherapeut anbietet, bis hin zur Offenlegung von Interessenkonflikten durch Beziehungen zu pU, etwa auf wissenschaftlichen Kongressen oder in der Gremienarbeit zur Bewertung von Therapieverfahren oder zur Leitlinienerstellung. Transparenz ist insbesondere dort wichtig, wo Interessenkonflikte für andere nicht leicht zu erkennen sind. Dies betrifft in der

Regel Interessenkonflikte, die durch Beziehungen zu pharmazeutischen Unternehmen entstehen. Insofern ist die von der freiwilligen Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie (FSA) im Juni 2016 hergestellte Transparenz über Zahlungen von pU an Ärzte sehr begrüßenswert – auch wenn nicht einmal 30 Prozent der Ärzte einer Veröffentlichung ihrer Beziehungen zugestimmt haben.[15] Allein im Jahr 2015 wurden mindestens 575 Millionen Euro von den Mitgliedsunternehmen des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (VfA) an Ärzte gezahlt. Und dieser Betrag umfasst noch nicht die Gelder, die die pU für die Organisation von Veranstaltungen und Pharmareferenten ausgegeben haben – nach unseren Erhebungen in Deutschland aus den Jahren 2007 und 2011 werden 80 Prozent der Ärzte mindestens einmal pro Woche besucht.[8, 10]

Maximal 5–10 Prozent aller deutschen Ärzte empfangen keine Pharmavertreter und nehmen keine Zuwendungen von Pharmaunternehmen.

Initiativen zur Reduktion von Interessenkonflikten

Um den einseitigen Auswirkungen von Interessenkonflikten durch Kontakte zu pU zu entgehen, gibt es natürlich zunächst einmal die Möglichkeit, auf diese Kontakte ganz zu verzichten. Initiativen wie MEZIS e. V. (www.mezis.de) und andere No-free-lunch-Initiativen haben gezeigt, dass das möglich ist. Wer auf den Besuch von Pharmavertretern und die Annahme von Zuwendungen verzichtet, hebt das Risiko der einseitigen Beeinflussung auf. Ein potenzieller Zugewinn ist neben mehr Zeit auch mehr Freiheit und Unabhängigkeit in der Auswahl und Empfehlung von Medikamenten. In der Gremienarbeit bei der Bewertung von Arzneimitteln hat zum Beispiel die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) entsprechende Regeln zur Erfassung und zum Management von Interessenkonflikten aufgestellt.[1–3] Kerngedanken sind, dass Personen ohne Interessenkonflikte durch persönliche finanzielle Beziehungen zu pU bevorzugt in die Gremien aufgenommen werden sollen und Personen mit entsprechenden Interessenkonflikten (falls auf sie nicht verzichtet werden kann) keine Gremien leiten, keine Texte formulieren und nur eine Minderheit der beteiligten Ärzte beziehungsweise Wissenschaftler darstellen dürfen.[2] Dadurch soll vermieden werden, dass es zu einer unangemessenen und einseitigen Beeinflussung der Bewertung von Therapien durch Interessen von pU kommt, einer Beeinflussung, die in einer Vielzahl von Untersuchungen nachgewiesen werden konnte.[13]

Autonom oder nicht?

Wer auf persönliche und finanzielle Kontakte zu pU verzichtet, kommt schnell zu der Frage, wie er oder sie sich unabhängig über Arzneimittel fortbilden kann. Die in der International Society of Drug Bulletins (ISDB) organisierten deutschen Zeitschriften Arzneimittelbrief (www.der-arzneimittelbrief.de), Arznei-Telegramm (www.arznei-telegramm.de) oder die Arzneiverordnung in der Praxis (www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP) achten auf größtmögliche Unabhängigkeit ihrer Inhalte. Sie sind empfehlenswert. Bei Präsenz-Fortbildungen zu pharmazeutischen Therapieverfahren besteht oft das Problem, dass man nicht genau weiß, wie viele gesponsert werden. Häufig ist die Beurteilung, ob eine Veranstaltung tatsächlich unabhängig ist, dadurch erschwert, dass nur ein kleiner Teil der Fortbildungen (z. B. Satelliten-Symposien auf Kongressen) direkt von pU durchgeführt werden. Sehr viel häufiger sind folgende Konstellationen: Die Fortbildung wird indirekt über Agenturen durch pU finanziert. Die Unternehmen bezahlen nur den Referenten der Veranstaltung, der dann beispielsweise auf Fortbildungsveranstaltungen in Kliniken referiert, oder sie zahlen allgemeine Kosten wie Raummiete oder Ähnliches. Teilweise sprechen aber auch Referenten mit engen Industriebeziehungen auf unabhängig finanzierten Fortbildungsveranstaltungen. Gerade diese Konstellation erscheint auf den ersten Blick unabhängig, da keine Finanzierung durch pU erfolgt und auch die Referenten nicht bezahlt werden. Da solche Referenten aber in anderen Kontexten häufig Vorträge halten, die von pU finanziert werden, muss auch hier mit einem erhöhten Risiko verzerrter Darstellungen gerechnet werden.

Grundregeln für unabhängige Fortbildungen

Die AkdÄ hat Regeln eingeführt, die die Unabhängigkeit ihrer eigenen Fortbildungsangebote von industriellen Interessen garantieren sollen.[3] Die wichtigsten Prinzipien sind:

1. Weder direkte noch indirekte Finanzierung durch Pharmaunternehmen

2. Nur fachlich gut ausgewiesene Referenten, die seit mindestens zwei Jahren keine persönlichen geldwerten Leistungen von pU angenommen haben

3. Verpflichtung der Referenten zur unabhängigen Darstellung der Fortbildungsinhalte inklusive der Darstellung therapeutischer Alternativen

4. Erfassung und Transparenz aller Interessenkonflikte von Referenten sowie von Veranstaltern

Auch die Fortbildungsreihe LIBERMED bietet ab 2017 unabhängige Fortbildungen nach diesen Prinzipien an (www.libermed.de).

Auf der anderen Seite ist es nicht wünschenswert, wenn die persönliche finanzielle Unabhängigkeit in der Medikamentenverordnung oder Meinungsbildung dazu führt, dass es zu keinerlei Interaktion mit pU mehr kommt. Ohne pU ist heute keine umfassende Arzneimittelentwicklung mehr möglich. Daher macht es Sinn, wissenschaftliche Beziehungen zu pU anders zu bewerten. Voraussetzung ist allerdings, dass die erhaltenen Gelder im Zusammenhang mit Forschungskooperationen vollumfänglich auf Drittmittelkonten verwaltet und nur für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden und damit keinesfalls zu persönlichen finanziellen Vorteilen führen. Durch diesen nicht immer leichten Spagat kann das Spannungsfeld zwischen Unabhängigkeit in der ärztlichen Arbeit/Meinungsbildung und Beförderung des wissenschaftlichen Fortschritts ausbalanciert werden (siehe auch Regeln im Umgang mit pU der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz, www.unimedizin-mainz.de/psychiatrie).

Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass Interessenkonflikte zu vielseitigen Einflüssen auf das ärztliche Verhalten führen können. Das Management bedarf aber genauer Reflexion und Augenmaßes. Richtschnur sollte immer das Patientenwohl als primäres Interesse des Arztes sein. Dieses darf durch sekundäre Interessen nicht unangemessen beeinflusst werden. ■

Literatur:

1. AkdÄ, 2011. Formblatt zur Erklärung von Interessenkonflikten für die Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die wissenschaftlichen Mitarbeiter ihrer Geschäftsstelle. Available from: ttp://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Statuten/Interessenkonflikte/Interessenkonflikte.doc.
2. AkdÄ, 2015. Regeln zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Mitgliedern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Internet), 2014, 21.01.2015 [3 p.]. Available from: http://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Statuten/Interessenkonflikte/Regeln.pdf.
3. AkdÄ, 2016. Regeln für unabhängige ärztliche AkdÄ-Fortbildungsveranstaltungen 2015. Available from: http://www.akdae.de/Fortbildung/Regeln.pdf.
4. Dunn AG, Arachi D, Hudgins J, Tsafnat G, Coiera E, Bourgeois FT. Financial conflicts of interest and conclusions about neuraminidase inhibitors for influenza: an analysis of systematic reviews. Annals of internal medicine. 2014;161(7):513-8.
5. Ehrlinger J, Gilovich T, Ross L. Peering into the bias blind spot: people's assessments of bias in themselves and others. Pers Soc Psychol Bull. 2005;31(5):680-92.
6. Kölbel PDR. Strafrecht, Compliance, Pharmamarketing. Kriminologische Beobachtungen anlässlich des Entwurfs zu §§ 299a ff. StGB n.F. ZIS. 2016a;7/2016:452 ff.
7. Kölbel PDR. §§ 299a ff. StGB und die unzuträgliche Fokussierung auf den Wettbewerbsschutz. medstra – Zeitschrift für Medizinstrafrecht. 2016b;2016(04):193-4.
8. Lieb K, Brandtönies S. A survey of german physicians in private practice about contacts with pharmaceutical sales representatives. Deutsches Ärzteblatt international. 2010;107(22):392.
9. Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Hrsg.). Interessenkonflikte in der Medizin. Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Springer, 1. Auflage 2011.
10. Lieb K, Scheurich A. Contact between Doctors and the Pharmaceutical Industry, their Perceptions, and the Effects on Prescribing Habits. PloS one. 2014;9(10):e110130.
11. Lo B, Field MJ. Free Executive Summary. Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice, 2009.
12. Riedl EM, König J, Koch C, Lieb K. Patient attitudes and expectations towards conflicts of interest of attending physicians. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2016;110-111:45-53.
13. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N, et al. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: A systematic review. PLoS medicine. 2010;7(10):e1000352.
14. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. The New England Journal of Medicine. 1993;329:573-6.
15. VfA. Pressemitteilung 015/2016: Transparenzkodex zeigt Forschungsstärke 2016 [updated 23.06.2016]. Available from: http://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-015-2016-transparenzkodex-zeigt-forschungsstaerke.html.
16. Wang AT, McCoy CP, Murad MH, Montori VM. Association between industry affiliation and position on cardiovascular risk with rosiglitazone: Cross sectional systematic review. BMJ. 2010;340(c1344):1-6.
17. Zipkin DA, Steinman MA. Interactions between pharmaceutical representatives and doctors in training. A thematic review. Journal of general internal medicine. 2005;20(8):777-86.

EINFLUSSFAKTOREN

Der freie Wille auf dem Rezeptblock

Unser Handeln im Praxisalltag wird subtiler gesteuert, als wir glauben. Zahlen und Fakten.

Da ich in diesem Bereich sehr tiefe Kenntnisse habe, schließe ich eine ungünstige Beeinflussung meines Verordnungsverhaltens durch die Zusammenarbeit mit der Industrie einfach aus!" So reagierte ein Kollege aus Magdeburg, der 2015 von elf Pharmaunternehmen Zahlungen erhielt, als er von Journalisten auf seine Unabhängigkeit bei der Verordnung von Medikamenten angesprochen wurde.[1] „Wir Ärzte haben bezüglich Interessenkonflikten einen blinden Fleck", diagnostiziert Professor Klaus Lieb von der Uniklinik Mainz, Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). „Wir lassen uns von Pharmaunternehmen einladen und glauben dennoch, wir seien unabhängig."[2] Klaus Lieb untersuchte die Einstellungen von Haus- und Fachärzten zu ihrer Beeinflussbarkeit von der Pharmaindustrie. Während sich nur 1,3 Prozent der Allgemeinmediziner als häufig oder immer beeinflusst wahrnahmen, vermuteten sie dies bei 47,4 Prozent ihrer Kollegen.[3] Diese Beobachtungen werden durch weitere Untersuchungen bestätigt. So glaubten 61 Prozent der Mediziner in einer US-amerikanischen Studie, dass sie gar nicht, und 38 Prozent, dass sie nur gering in ihrem Verschreibungsverhalten durch Pharmavertreter beeinflusst würden. Die Befragten vermuteten hingegen, dass nur 16 Prozent der Kollegen nicht, aber 51 Prozent stark und 33 Prozent der Kollegen gering beeinflusst würden.[4, 5]

Unbewusste Entscheidungsprozesse

Jährlich werden in Deutschland Medikamente im Wert von etwa 50 Milliarden Euro verschrieben oder gekauft, davon 2015 etwa 32,9 Milliarden Euro über die gesetzliche Krankenversicherung (GKV).[6] Durchschnittlich stellen Hausärzte am Tag 35 Rezepte aus.[7] Welches Präparat oder welche Herstellerfirma wir dabei auswählen, hängt von zahlreichen Faktoren ab. Alltagsentscheidungen, so lehrt uns die Hirnforschung, laufen überwiegend unbewusst ab, zumeist im sogenannten „Autopilotmodus". Ebenso wie beim Einkaufsverhalten haben wir innere Algorithmen, die von kognitiven und emotionalen Faktoren beeinflusst werden. Entscheidungsprozesse mit einem bewussten Abwägen von „pro" und „kontra" sind eher die Ausnahme und werden in besonderen Situationen aktiviert.[8, 9] So kann es sein, dass wir ganz bewusst beim Obstkauf Bioprodukte auswählen, weil uns Nachhaltigkeitsthemen wichtig sind, aber bei der Auswahl einer Bodylotion greifen wir ohne weiteres Abwägen zu einer Marke, die wir unbewusst als emotional positiv besetzt wahrnehmen, eventuell geprägt noch von Werbebildern aus Kindertagen.

Dr. med. Jan Salzmann
Facharzt für Innere Medizin, Notfallmedizin, Psychotherapie, Suchtmedizin und Palliativmedizin, Aachen
jpsalzmann@hotmail.com

KONTAKT

„Erfundene Krankheiten“: Hier finden Sie einen Beitrag von Gisela Schott zur Problematik des Disease Mongerings. Erschienen in Arzneiverordnung in der Praxis, Band 42, Heft 4, Oktober 2015:

kvh.link/1701001

INTERNET

DAS BEEINFLUSST DIE MEDIKAMENTEN-VERORDNUNG (BEISPIELE)

EXTERNE EINFLÜSSE
Leitlinien
Empfehlungen von Kollegen
Preis
Werbung in Medien (Zeitschriften, Internet)
Informationen aus dem Internet (fachliche und nichtfachliche)
Entlassungsbriefe der Krankenhäuser
Informationen von Pharmareferenten
Fortbildungen (mit und ohne offene oder versteckte Pharmabeeinflussung)
Versicherungsstatus der Patienten

INTERNE EINFLÜSSE
eigene Erfahrungen/Algorithmen
Budgets
Angst vor Regressen

SONSTIGE EINFLÜSSE
Zeitdruck
Patientenwünsche
eingeschätzte Ernsthaftigkeit der Symptome
kritische Auswahl unter Berücksichtigung der sozialen und politischen Ausrichtung der Hersteller

Sicht der Patienten

Julia Lenz hat 2014 in einer qualitativen und quantitativen Analyse das Verschreibungsverhalten von Hausärzten in Sachsen-Anhalt untersucht.[7] In dieser Befragung wurde der Einfluss der Pharmaindustrie aus Sicht der Verschreiber als positiv beschrieben – im Gegensatz zu den Wünschen informierter Patientinnen und Patienten. Eine mit informierten Patienten gemeinsam gesuchte Therapieentscheidung einschließlich entsprechender Medikation im Sinne des Shared Decision-Making (SDM) wurde dagegen seitens der befragten Hausärzte eher abgelehnt. Patienten kommen mit den unterschiedlichsten Motivationen in die Sprechstunde, oft, um ein spezielles Präparat verschrieben zu bekommen: „Eigentlich ist es für meinen Hund, aber die Tiermedikamente sind so teuer", „das nimmt mein Doppelkopffreund auch und weiß nur Gutes zu berichten", „der Arzt im Krankenhaus hat es mir empfohlen", „das wurde in der Apotheken Umschau angepriesen", „ich habe die Antidepressiva meiner Frau genommen und schlafe damit viel besser." Diese Liste kann vermutlich jede Kollegin und jeder Kollege erweitern. Hin und wieder ist man auch mit Patienten oder Angehörigen konfrontiert, die sich bei Therapieoptionen besser auskennen – insbesondere bei seltenen Erkrankungen – als ihre behandelnden Ärzte. Den Patienten zuzuhören, ihnen eine Rückmeldung über die eigene Auffassung zum Medikament zu geben und gegebenenfalls in eine Diskussion einzusteigen, kostet Zeit. Diese wollen oder können sich einige Kollegen nicht nehmen und verordnen wider besseres Wissen bestimmte Mittel, manchmal auch, um den Patienten nicht zu verlieren.

Komplexe Einflussfaktoren

Auch die Vorgaben der Kassenärztlichen Vereinigungen beeinflussen das Verordnungsverhalten. „Me-too-Quoten" und Generikaquoten sind vorgegeben, bei einigen Substanzgruppen sogar ein spezieller Wirkstoff, wie bei den Lipidsenkern oder Diuretika. Zu große Abweichungen von der Fachgruppe beinhalten die Gefahr näherer Prüfungen, die viele Kollegen aus Angst vor der Forderung von Regresszahlungen fürchten, die mit viel Zeitaufwand, Stress und finanziellem Risiko verbunden sind. Buusman et al. unterteilten die Einflussfaktoren auf das hausärztliche Verschreibungsverhalten in vier Gruppen: Preis, externe Faktoren, interne Faktoren und die Verschreibungskomplexität. Die diversen Faktoren interagieren nichtlinear miteinander, der Einfluss der jeweiligen Faktoren ist nicht vorhersagbar.[10] Die Ernsthaftigkeit der Symptome wertzuschätzen sowie das gute Arzt-Patient-Verhältnis zu bewahren, sind zusätzliche, nicht direkt medizinische Gründe, die das Verschreibungsverhalten beeinflussen.[7, 11] Einige Kollegen nutzen die gezielte Auswahl der Hersteller auch als ein autonomes und politisches Instrument. Wenn sie eine Firmenpolitik nicht mittragen wollen, die die Verwirklichung des Menschenrechts auf gesundheitliche Versorgung verhindert, beispielsweise durch das Beharren auf Patente in armen Ländern, eine Hochpreisarzneipolitik, Forschungsverlagerung in arme Länder ohne entsprechende ethische Standards bei gleichzeitig fehlender Forschung zu vernachlässigten Tropenerkrankungen oder korruptes Firmenverhalten, werden die entsprechenden Firmenpräparate (bei vorhandenen Alternativen) nicht berücksichtigt.

Globales Pharmamarketing

Obwohl die meisten Ärzte bezweifeln, dass sie durch Einladungen oder Geschenke in ihrem Verschreibungsverhalten beeinflusst werden, konnte De Jong[12] in ihrer Untersuchung mit 280.000 US-amerikanischen Ärzten eine klare Assoziation zum Verschreibungsverhalten nachweisen. Nach Analyse der Daten aus San Francisco steigt der Absatz eines Medikaments nach einer Essenseinladung mit „Fortbildung" um den Faktor zwei bis fünf. Dagegen konnte nachgewiesen werden, dass die Thematisierung dieser Konflikte in der Ausbildung und ein restriktiver Umgang mit Geschenken zu signifikant niedrigeren Verordnungszahlen von teuren Scheininnovationen führen können.[13] Die Einflussnahme der Arzneimittelhersteller ist ein globales Phänomen. Eine Untersuchung aus Pakistan zeigt, dass 78 Prozent der Ärzte Pharmavertreter als ihre wichtigste Informationsquelle für neue Medikamente angeben, obwohl über die Hälfte der Befragten den Werbeaussagen der Industrie nicht ganz traut. Der Rat von Kollegen und Fachärzten spielt mit je 5 Prozent dagegen eine untergeordnete Rolle. Fachzeitschriften und -bücher sehen gar nur 2,4 Prozent als wichtigste Quelle an.[4] Auch eine kürzlich veröffentlichte Studie aus dem Sudan stützt dies. 96 Prozent der insgesamt 600 befragten Ärzte sahen die Besuche von Pharmareferenten als wichtige Informationsquelle. „Nur 14 Prozent meinten, dass die Vertreter keinen günstigen Einfluss auf ihr Verschreibungsverhalten hätten, obwohl 24 Prozent der Ärzte glaubten, dass sie nicht ausgewogen informiert wurden", beschreibt der Pharmabrief spezial in einem Dossier zu Arzneimittelwerbung die Lage in den südlichen Ländern.[4, 16, 17]

Interessengesteuerte Maßnahmen

Es ist nachvollziehbar, dass gewinnorientierte Unternehmen nicht die exorbitanten Summen in

Marketing und Werbung investieren würden, wenn sie nicht einen „Return on Investment" erwarten würden.[14] Auch bei den forschenden Pharmaunternehmen übersteigen die Marketing- und Vertriebsmittel die von Forschung und Entwicklung. Die meisten großen internationalen Pharmakonzerne geben doppelt so viel Geld für Werbung und Marketing aus wie für die Erforschung neuer Arzneien. Problematisch ist zudem, dass es bisher gängige Praxis war, negative Studienergebnisse zu den Medikamenten nicht zu veröffentlichen,[18, 19] und dass in Werbeanzeigen in Fachzeitschriften systematisch Falschaussagen nachzuweisen waren. In einer Studie des Instituts für klinische Epidemiologie und Biostatistik Basel (BICE) wurden 577 Werbeaussagen für Medikamente in sechs großen schweizerischen medizinischen Fachzeitschriften untersucht. Bei über 50 Prozent aller Arzneimittelanzeigen konnten falsche Werbeversprechen nachgewiesen werden.[15] Pharmafirmen wollen Geld verdienen, als Aktiengesellschaften sind sie sogar dazu verpflichtet. Andererseits haben sie einen gesellschaftlichen Auftrag in der gesundheitlichen Versorgung. Leider gibt es zahlreiche Beispiele, die zeigen, dass im Spannungsfeld von Gewinnmaximierung versus gesundheitspolitischer Auftrag der Pol des Profits stärkere Anziehungskraft hat. Mögliche Konsequenzen sind etwa die Einstellung der Produktion wichtiger Medikamente, die zu wenig Gewinn abwerfen, oder mangelnde Forschung zur Behandlung vernachlässigter Krankheiten.

Oft sind die Grenzen zwischen offener und versteckter Werbung fließend. Unterschiedlichste Mittel sollen eine Bindung zwischen Unternehmen und Verordnern schaffen.

INSTRUMENTE DER INDUSTRIE
Pharmareferenten
Fortbildungen
Anwendungsbeobachtungen
Geschenke
Einladungen
Sponsoring von Selbsthilfegruppen
Werbung auf Internetseiten
Betreiben eigener Internetseiten mit populärwissenschaftlichen Gesundheitsthemen
Disease Mongering (Schaffung neuer Krankheitsbilder/ Aggravierung von Befindlichkeitsstörungen)
Werbeanzeigen in Fachzeitschriften

Was bedeuten diese Erkenntnisse für den ärztlichen Alltag?

Obwohl die überwiegende Mehrheit der Ärzte sicher nicht als korrupt einzuschätzen ist, gibt es offene und verdeckte Einflussnahme seitens der Industrie. „Kleine Geschenke erhalten die Freundschaft" lautet ein bekanntes Sprichwort und die vielen Gaben der Pharmahersteller sollen zumindest eine positive emotionale Bindung schaffen. Um sich dem zu entziehen, wäre zunächst eine selbstkritische und „demütige" Haltung seitens der verordnenden Ärzte angesagt. Wir sind Menschen und können uns nicht davon freimachen, durch Geschenke, Werbung, Ängste, Zeitdruck oder andere Faktoren beeinflusst zu werden. Es empfiehlt sich einzuräumen, dass wir diese Beeinflussung oft gar nicht bewusst wahrnehmen. Wenn uns der Zeitdruck im Nacken sitzt, können wir Patienten ggf. nochmals einbestellen, um ihnen in Ruhe unsere Sichtweise zu erläutern: was für und gegen bestimmte Medikamente spricht, warum bestimmte Präparate im Entlassungsbrief stehen (einige Firmen stellen diese den Krankenhäusern umsonst oder zu einem reduzierten Preis zur Verfügung) oder inwieweit Interessenkonflikte Leitlinien beeinflussen. Wir können uns pharmafrei fortbilden, kostenlose Magazine mit Pharmawerbung abbestellen oder dem Altpapier ungelesen zuführen, keine Pharmareferenten mehr empfangen, generell keine „geschäftlichen" Geschenke annehmen, keine Anwendungsbeobachtungen durchführen und uns für Transparenz bei der Erstellung medizinischer Leitlinien einsetzen. Die gesparte Zeit kann in einer Pharmareferenten-freien Praxis direkt für den Dialog mit den Patienten eingesetzt werden – die Mehrzahl unserer Patienten weiß das zu schätzen. So wie die Auswahl der Lebensmittel (gesund versus ungesund, bio versus konventionell usw.) und der Läden (Discounter versus Bioladen) ein politisches und gesellschaftliches Statement sein kann, können wir über ein reflektiertes und engagiertes Verschreibungsverhalten auch gesundheitspolitischen Einfluss ausüben. ■

Literatur:

1. http://www.mdr.de/exakt/aerzte-pharmaindustrie-102.html.
2. https://correctiv.org/recherchen/euros-fuer-aerzte/artikel/2016/11/30/ihre-geldspritze-herr-doktor-eurosfueraerzte-fuer-aerzte-oesterreich/.
3. Lieb K et al (2010): Eine Befragung niedergelassener Fachärzte zum Umgang mit Pharmavertretern, Deutsches Ärzteblatt 107(22): 392-8; DOI: 10.3238/arztebl.2010.0392.
4. BUKO Pharma Kampagne (2010): Schöne neue Pharmawelt, Pharmabrief spezial, 20.
5. Steinman MA, Shiplak MG, McPhee SJ (2001): Of principles and pens: attitudes and practices of medicine housestaff toward pharmaceutical industry promotions. In: The American Journal of Medicine, Vol. 110, Number 7, May: 551-557(7).
6. https://www.abda.de/pressemitteilung/artikel/arzneimittelausgaben-2015-wie-erwartet-um-fuenf-prozent-gestiegen/.
7. Lenz J (2014): Einflussfaktoren auf das Verschreibungsverhalten von Hausärzten in Sachsen-Anhalt. Eine qualitative und quantitative Analyse, Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.
8. Held D, Scheier C (2013): Wie Werbung wirkt, 19-21, Haufe-Lexware.
9. Mecke A (2011): Möglichkeiten zur Erklärung des Kaufverhaltens auf der Grundlage der Wirkung von Brandcodes, 14-22, Thesis, Verwaltungs- und Wirtschafts-Akademie und Berufsakademie Göttingen.
10. Buusman A, Andersen M, Merrild C, Elverdam B (2007): Factors influencing GPs' choice between drugs in a therapeutic drug group. A qualitative study. Scand J Prim Health Care. Dec;25(4): 208-13.
11. Skoglund I, Segesten K, Björkelund C (2007): GPs' thoughts on prescribing medication and evidence-based knowledge: the benefit aspect is a strong motivator. A descriptive focus group study. Scand J Prim Health Care. Jun; 25(2): 98-104.
12. DeJong C, Aguilar T, Tseng CW, Lin GA, Boscardin WB, Dudley RA (2016): Pharmaceutical Industry-Sponsored Meals and Physician Prescribing Patterns for Medicare Beneficiaries, JAMA Intern Med. 2016; 176(8): 1114-10.
13. King M, et al. (2013): Medical school gift restriction policies and physician prescribing of newly marketed psychotropic medications: difference-in-differences analysis, BMJ 2013: 346.
14. http://www.der-arzneimittelbrief.de/nachrichten/essenseinladungen-von-der-industrie-eine-dosis-wirkungs-beziehung/.
15. www.aerzteblatt.de/nachrichten/37151/Pharmafirmen_informieren_bewusst_falsch.htm.
16. Rohra DK, Gilani AH et al. (2006): Critical evaluation of the claims made by pharmaceutical companies in drug promotional material in Pakistan. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 9 (1): 50-59
17. Idris KM, Yousif MA, Mustafa, AF (2009): Influence of pharmaceutical industry promotion on the doctor prescribing patterns in Sudan. The Journal of Medicine Use in Developing Countries, 1 (3): 3-13.
18. Antes G et al. (2009) Register für Klinische Studien, Einführung in das Thema und Hintergründe, Bundesgesundheitsblatt 4.
19. Antes G, Chalmers I (2003): Under-reporting of clinical trials is unethical. Lancet 361: 978979.

PATIENTENSICHERHEIT

Alere nimmt INRatio-Geräte vom Markt

Der US-amerikanische Hersteller Alere Inc. stellt den Vertrieb seiner INRatio-Systeme zur Blutgerinnungskontrolle bei VKA-Therapie (Vitamin-K-Antagonisten Warfarin, Phenprocoumon) ein. Laut Alere erfolgt die Produkteinstellung von INRatio und INRatio 2 PT/INR freiwillig als Reaktion auf das durch die FDA (US-Gesundheitsbehörde Food and Drug Administration) eingeleitete Verfahren. Für Alere stehe die Patientensicherheit dabei im Vordergrund.[1] Diese ist durch die INRatio-Systeme offenbar nicht gewährleistet. Bereits seit Ende 2014 ist bekannt, dass Patienten mit bestimmten Erkrankungen nicht mit diesen Systemen getestet werden sollten (wir berichteten in der KVH-aktuell-Ausgabe 1/2016: „Messfehler-Risiko: EMA prüft Zulassungsstudie" zu Xarelto). Alternative Testsysteme sind verfügbar. Die INRatio-Systeme wurden zur INR-Einstellung der Warfarin-Kontrollgruppen in den NOAK-Studien ROCKET-AF (Xarelto), ARISTOTLE (Eliquis) und ENGAGE (Lixiana) verwendet. Lediglich zur Pradaxa-Studie RELY fehlt auch sieben Jahre nach Publikation die Protokolloffenlegung. Alle NOAK-Studien belegten die höhere Sicherheit bei vergleichbarer Wirksamkeit gegenüber Warfarin, zeichneten sich aber durch mittelmäßige INR-Einstellungen der Warfarin-Patienten aus. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA nahm die Problematik der INRatio-Systeme bereits 2015 zum Anlass, die Xarelto-Zulassungsstudie zu überprüfen. Ob die EMA aus der kompletten Marktrücknahme der Geräte nun weitere Konsequenzen ableiten wird, bleibt abzuwarten.

Wie uns zwischenzeitlich bekannt wurde, hat die Firma Alere in Deutschland offensichtlich mit einem Geräte-Austauschprogramm begonnen. ■

DR. MED. STEFAN GRENZ

Quelle:

1. Alere Inc., Pressemitteilung vom 11.07.2016. https://ensur.invmed.com/ensur/broker/ensurbroker.aspx?code=10002953&cs=25021348.

PANKREATITIS

Folge der Codein-Einnahme

Wir möchten auf eine relativ seltene, aber bedenkenswerte Nebenwirkung von Codein aufmerksam machen. Bei Patienten nach Cholezystektomie können Codeinpräparate zum Auftreten einer akuten Pankreatitis führen. Codein wird im Körper zu Morphin verstoffwechselt, kann die Kontraktilität der intestinalen Muskulatur erhöhen und dadurch zu Spasmen der Sphinkteren führen. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) berichtete darüber.[1] Bei der Verordnung von Codein ist es ratsam, daran zu denken, dass bei Zustand nach Cholezystektomie ein gewisses Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis gegeben ist. Alle Beiträge in der Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) können kostenlos bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) als E-Mail-Newsletter bezogen werden.[2] ■

DR. MED. JOACHIM SEFFRIN

Quellen:

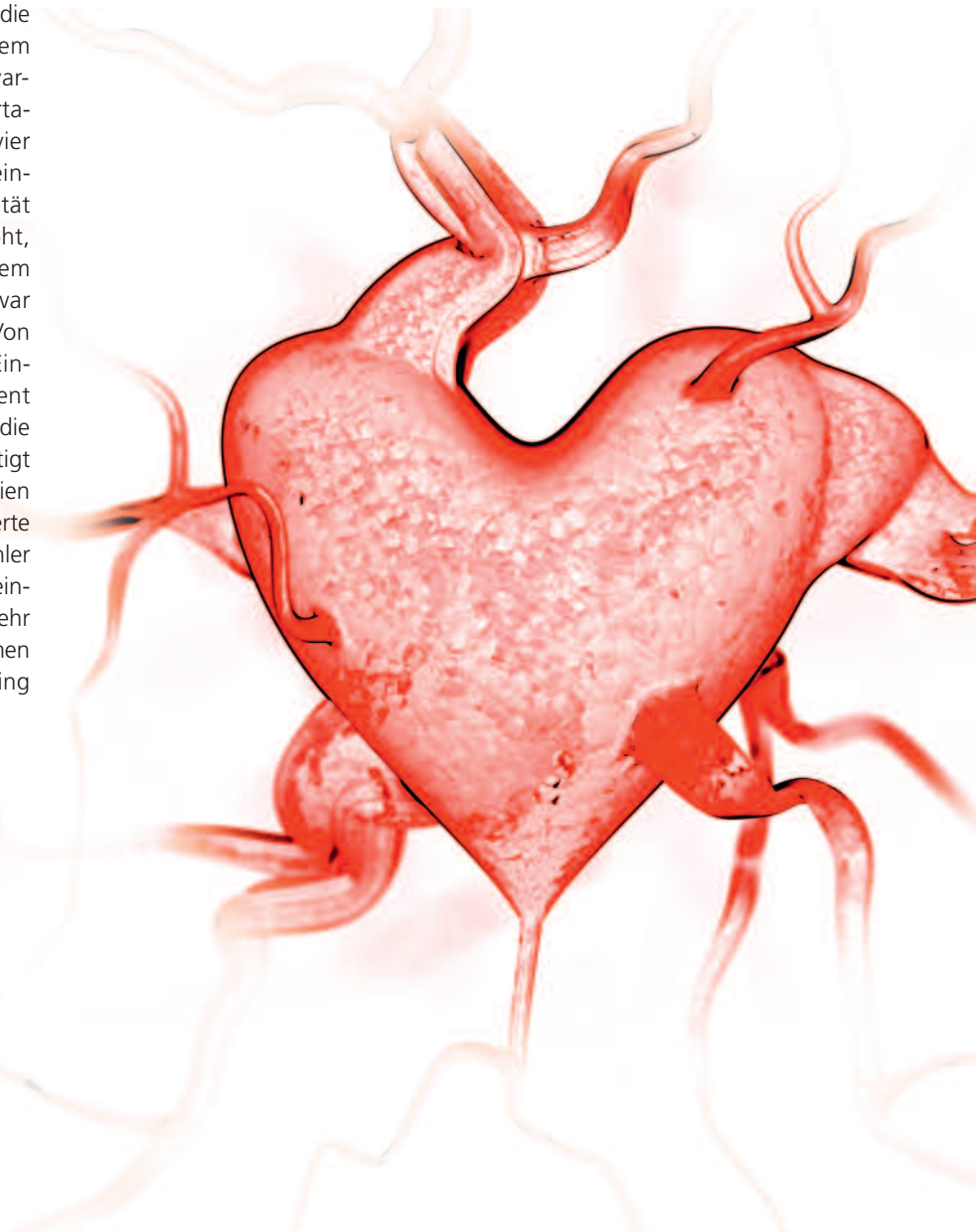
1. http://akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201604/210h/index.php.
2. http://akdae.de/Service/Newsletter/index.php.

BETABLOCKER

Nach Infarkt: Nutzen nur im ersten Jahr?

Betablocker reduzieren die Mortalität nach Myokardinfarkt und bei Linksherzinsuffizienz.[1] Bei der Linksherzinsuffizienz ist dies belegt für die Stadien NYHA II–IV bzw. bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 40 Prozent. Dies trifft aber nur für Wirkstoffe wie Bisoprolol, Metoprolol-Succinat und Carvedilol zu, nicht für Metoprolol-Tartrat und Sotalol.[1] Nach Myokardinfarkt reduzieren Betablocker die Mortalität nachweislich in den ersten 28 Tagen nach Ereignis.[2] Oft aber werden die Substanzen nach Infarkt jahrelang weiter gegeben – auch bei fehlender Klinik beziehungsweise myokardialer Dysfunktion. Den Nutzen dieser Strategie untersuchte eine französische registerbasierte Beobachtungsstudie (Feldstudie) bei 2.679 Erwachsenen nach akutem Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI).[3] Erwartungsgemäß bestätigte sich eine erhöhte Mortalität bei solchen Patienten, die in den ersten vier Wochen nach Infarkt keine Betablocker einnahmen. Hingegen war die 5-Jahres-Mortalität gegenüber einer Dauermedikation nicht erhöht, wenn die Medikamentengabe ein Jahr nach dem Infarktereignis beendet wurde. Allerdings war die untersuchte Gruppe zahlenmäßig klein: Von der auf 1.383 Patienten geschrumpften Einjahreskohorte beendeten lediglich 11 Prozent die Therapie nach dem ersten Jahr. Das könnte die Aussagesicherheit fallzahlbedingt beeinträchtigt haben. Naturgemäß liefern Beobachtungsstudien wie diese inhomogenere Daten als kontrollierte klinische Studien (RCT). Systematische Fehler (Confounder) lassen sich hier nicht durch die einleitende Randomisierung reduzieren. Vielmehr führten die Autoren eine Paarbildung im Rahmen des sogenannten propensity score matching (PSM) durch. Betablocker nutzen KHK-Patienten mit fehlenden klinischen oder echokardiografischen Hinweisen einer Myokardinsuffizienz nur im ersten Jahr nach Herzinfarkt. Die Studie zeigt, dass registerbasierte Feldstudien zur Alltagswirksamkeit (Efficiency) wertvolle Hinweise zur Pharmakotherapie geben und damit die Multimedikation eindämmen können. Die in der Studie verwendete „Propensity-score-Methode" ist ein neues und robustes Statistikkonzept mit guter Aussagesicherheit zur Analyse von nichtrandomisierten Alltagsdaten.[4] ■

DR. MED. STEFAN GRENZ



Quellen:

1. BÄK, KBV, AWMF: Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz. Version 7, Dezember 2009, zuletzt geändert: August 2013.
2. Chen ZM, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myo-cardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1622-32.
3. Puymirat E, et al. ß blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. BMJ 2016;354:i4801 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4801.
4. Kuss O, et al. Propensity Score – eine alternative Methode zur Analyse von Therapieeffekten. Deutsches Ärzteblatt 2016;113(35-36):597-603.

BETA-LACTAM-ANTIBIOTIKA

Penicillin-Allergie: Den Verzicht abwägen

Eine „Penicillin-Allergie" wird auf Nachfrage von zahlreichen Patienten bestätigt. Zu den tatsächlichen Häufigkeiten allergischer Reaktionen gegen Beta-Lactam-Antibiotika (Penicilline und Cephalosporine, Clavulan, Sulbactam (Unacid), Carbapeneme) gehen die Zahlen in der Literatur abhängig von Alter, Substanzgruppen und Sektor weit auseinander: Bis zu 25 Prozent der befragten erwachsenen Patienten machen entsprechende Angaben. Andererseits sollen 90 Prozent der Verdachtsfälle über spezifische Hauttests ausschließbar sein. Nicht immer lässt sich anhand des Beschwerdebildes – auf genaue Nachfrage oft lediglich leichte Hautreaktionen – oder des Präparatenamens der Verdacht einer Beta-Lactam-Allegie entkräften. In Folge wird die kalkulierte Antibiotikaentscheidung verworfen und auf das Mittel der ersten Wahl verzichtet. Mit dem Ausweichen auf eine andere Substanzgruppe wird die potenzielle Allergiereaktion vermieden – zum Preis einer schlechteren Wirksamkeit beziehungsweise eines Rezidivs. Eine kanadische Studie[1] untersuchte bei 507 Erwachsenen prospektiv, was frühere retrospektive Untersuchungen bereits nahelegten: Wurde ein Beta-Lactam trotz Allergieverdachts gegeben, blieb die Nebenwirkungsrate dennoch gering (lediglich 1 Prozent höher: 9 statt 8 Prozent). Wurde hingegen ein Beta-Lactam wegen Allergieverdachts nicht gegeben (und stattdessen ein Ersatzantibiotikum), war die Rate der Wiedereinweisungen infolge Rückfällen deutlich erhöht (um 19 Prozent: 40 Prozent statt 21 Prozent). Von den Studienpatienten, die Beta-Lactame bekommen sollten, gaben 23 Prozent an, eine Allergie zu haben. Die Autoren begründeten ihr unerschrockenes Vorgehen mit Hauttestestudien, wonach Beta-Lactam-spezifische IgE-vermittelte Soforttyp-Reaktionen sich über die Zeit zuverlässig abschwächen. Die Studie wurde an stationären Erwachsenen in drei Krankenhäusern in Toronto durchgeführt. Die Ergebnisse sind somit nur bedingt auf ambulante Bedingungen übertragbar. Auch gelten die Aussagen im Wesentlichen für Cephalosporine (47 Prozent), weniger für die Breitspektrum-Penicilline. Die Prävalenz gesundheitsbedrohlicher allergischer Reaktionen auf Beta-Lactam-Antibiotika wird anamnestisch möglicherweise erheblich überschätzt. Wird das Antibiotikum der ersten Wahl aus Sicherheitserwägungen vorenthalten, scheinen die Nachteile der eingeschränkten Wirksamkeit zumindest bei Cephalosporinen zu überwiegen. ■

DR. MED. STEFAN GRENZ

Quellen:

1. MacFadden DR, et al. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis 2016;63:904-10.
2. Chen JR, et al. A Proactive Approach to Penicillin Allergy Testing in Hospitalized Patients. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;16:2213.

PENICILLIN-ALLERGIE

Bis zu 90 Prozent aller Verdachtsfälle sollen sich durch einen spezifischen Hauttest ausschließen lassen.[2]

EMBOLIEPROPHYLAXE

Antikoagulation vor Kardioversion: VKA und NOAK vergleichbar

Zur Embolieprophylaxe vor elektrischer Kardioversion ist die Antikoagulation sowohl mit Warfarin (VKA: Vitamin-K-Antagonisten) als auch mit Edoxaban (NOAK: neue orale Antikoagulanzien) vergleichbar wirksam und sicher. Dies zeigt ENSURE-AF, eine Multicenterstudie (239 Zentren, 19 Länder) bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern.[1] Sowohl Wirksamkeit (embolische Ereignisse, Herzinfarkte, kardiovaskuläre Tode) als auch Sicherheit (klinisch relevante Blutungen) der jeweiligen Wirkstoffe waren in den Studiengruppen statistisch ohne Unterschied. Nebenbei erfreulich: Die Warfarin-Therapie war mit einer TTR von 71 Prozent (Zeit im therapeutischen Bereich) deutlich besser als die 65 Prozent aus der Edoxaban-Zulassungsstudie ENGAGE. Aussagekräftig ist ENSURE-AF nur für eher jüngere und weniger kranke Patienten. Die Studienpopulation war im Mittel 64 Jahre alt und hatte einen durchschnittlichen CHA2DS2-VASc-Score von 2,6. Diese Patienten dürften jedoch von der Kardioversion am wenigsten profitieren. Laut Hauptautor der Studie könne nunmehr zwei Stunden nach Edoxaban-Einnahme kardiovertiert werden, wenn unmittelbar vorher eine TEE (transösophageale Echokardiografie) vorliege. Hier sah die ESC-Leitlinie für nichtelektive Kardioversionen innerhalb des „sicheren 48-Stunden-Fensters" oder als „TEE-Strategie" bisher nur Heparin als Antikoagulans vor.[2] Ob mit dem NOAK Edoxaban nichtelektive Kardioversionen häufiger werden, ist fraglich. Neben logistischen Hürden spricht der Rechtzeitigkeitsvorbehalt einer notwendigen Patientenaufklärung (24 Stunden) dagegen. Zudem befindet sich die Indikationsstellung zur elektrischen Kardioversion seit der AFFIRM-Studie insgesamt im Umbruch (die 5-Jahres-Mortalität in der Kardioversionsgruppe war höher).[3] Von einer Kardioversion profitieren im Wesentlichen Risikogruppen, für den Fall, dass der Sinusrhythmus längerfristig anhält. Manche dieser Patienten dürften bereits oral antikoaguliert sein. ■

DR. MED. STEFAN GRENZ

Quellen:

1. Goette A, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF). The Lancet 2016: http://dx.doi.org/10.1016/S0140- 6736(16)31474-X.
2. Camm AJ, et al. ESC/DGK-Pocket-Leitlinien: Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern. www.dgk.org.
3. The AFFIRM Investigators. A Comparision of Rate Control and Rythm Control in Patients with Atrial fibrillation. NEJM 2002;347,23:1825-33.

SPASMOLYTIKA

Keine Erfolgsgeschichte

Medikamentöse und konservative Ansätze in der Therapie der überaktiven Blase (overactive bladder, OAB). Ein Resümee.

DR. MED. JÜRGEN BAUSCH

Der Schöpfer des Himmels und der Erde kam in der Genesis, als er sein Werk am Ende des 6. Tages betrachtete, zu der Überzeugung: „Und siehe da, es war sehr gut" (Luther-Bibel, 1534). Wie wir alle wissen, hat diese Erkenntnis lediglich eine anekdotische Evidenz. Systematische Reviews zeigen, dass nicht alles, was die Menschen der Schöpfung verdanken, „sehr gut" gelungen ist. Dazu gehören auch die komplizierten und bis zum heutigen Tag noch nicht vollends verstandenen physiologischen und pathologischen Abläufe bei der kontrollierten Stuhl- und Urinentleerung, bei den Männern verkompliziert durch die Mitregulation der Fortpflanzung über das für die Samen- und Harnentleerung gleichermaßen zuständige anatomische Konstrukt. Bei Frauen verändert der Durchtritt des großen Säuglingsschädels durch das kleine Becken bei der Geburt die gesamte Beckenbodenanatomie – mit späteren Kontinenzproblemen als Folge.

Blick in die Säugetierwelt

Entwicklungsbiologisch kommt hinzu, dass Harn- und Stuhlabgang bei Säugetieren in der freien Natur kein „bestimmtes Örtchen" benötigen, sondern überall und jederzeit stattfinden können und auch tatsächlich stattfinden. Menschen müssen sich jedoch an einen Ort zurückziehen, zu dem auch „der Kaiser zu Fuß zu gehen hat". Pflanzenfressende Huftiere ziehen in Herden über ihre Weidegründe und entleeren sich in Abständen je nach Füllungsgrad der Endorgane, wobei Darminhalt im Laufen und Stehen, Blaseninhalt nur stehend abgesondert wird. Karnivoren (Fleischfresser) geben Stuhl und Harn gezielt und kontrolliert ab, um ihr Revier zu markieren. Haushundebesitzer in Großstädten haben mit diesen „OAB-Problemen" ihre Last und meist kein Ver-

ständnis für die biologischen Zwänge ihres Lieblings. Besuche in Menschenaffengehegen deuten darauf hin, dass unsere unmittelbaren nahen Verwandten aus dem Tierreich Kot und Urin entleeren, wann und wo sie wollen. Da sie ihr Leben in der Regel unter Naturbedingungen auf Regenwaldbäumen verbringen, ist die Entsorgung technisch und biologisch unproblematisch. Die „Ungeniertheit" der Männchen, Blasen- und Sexualfunktion zu demonstrieren, ist für den aufmerksamen Zoobesucher keine Besonderheit. Mit anderen Worten: Bis dahin hat der Schöpfungsakt das Etikett „gelungen" verdient. Auch wenn viele Säugetierarten nach der Geburt erst lernen müssen, was in der jeweiligen Spezies der „Normalfall" ist.

Und beim Menschen?

Als der Mensch das Spielfeld der Säugetierspezies betrat – und immer schlauer und älter wurde –, begannen die Probleme. Säuglinge und Kleinkinder haben bekanntlich eine Art natürliche „wet OAB". Die meisten erreichen tagsüber erst mit drei bis vier Jahren die volle Kontrolle, nachts häufig erst mit sechs Jahren. Unbekannt ist allerdings, warum dieser Vorgang so lange braucht. Jedenfalls können viele Kinder unter sechs Jahren hervorragend sprechen, singen und tanzen, lange bevor sie „sauber" sind. Mozart hat vermutlich früher das Klavier beherrscht als die zuverlässige Kontrolle über seine Blase. Der Mensch ist biologisch ein hilfloser Nestflüchter mit sofort funktionierenden Sinnesorganen, aber fehlenden artspezifischen Verhaltensweisen. Zu diesen gehört auch die zuverlässige Kontrolle über Blase und Mastdarm. Alle Funktionen entwickeln sich langsam und biologisch in unterschiedlichem Tempo. Belohnende Erziehungsmaßnahmen sind meist nur in Grenzen hilfreich, Bestrafungen in hohem Maße kontraproduktiv für die psychische kindliche Entwicklung. Kein Wunder, denn das „unsaubere" Kind wird für etwas bestraft, was regeltechnisch noch gar nicht funktioniert. Bemerkenswert sind hierbei die hohe Variationsbreite in der zeitlichen Abfolge und der bekannte Unterschied zwischen den Geschlechtern. Mädchen beherrschen das Problem früher als Buben. Schließt man chronische neurologische Desaster (wie Multiple Sklerose und Parkinson) im Lebensverlauf aus, dann wiederholt sich bei vielen Menschen dieses Ablaufgeschehen des Lebensbeginns zum Lebensende in umgekehrter Reihenfolge. Interessanterweise beginnt die OAB-Symptomatik im Alter bei den Frauen früher. Ein Zusammenhang mit Descensusproblemen und Östrogenmangel ist evident.

Evolution misslungen?

So wie man nicht genau weiß, warum die Entwicklung zur perfekten Kontrolle von Blase und Mastdarm so lange benötigt, so kennt man auch nicht die Details, die bei älteren und alten Menschen dazu führen, dass die Symptome der trockenen oder nassen OAB (siehe Kasten) auftreten. In der einschlägigen AWMF-Leitlinie, die zurzeit überarbeitet wird, findet man als Erklärungsversuch: „Blasenwandveränderungen mit der Folge einer Detrusorübererregbarkeit und Blasenhypersensibilität sind nur unzureichend erforscht. Ein Rezeptorshift (cholinerg zu adrenerg), partielle Denervierung, lokale Gewebsanoxie und Veränderungen der Zellarchitektur werden als Ursachen diskutiert" (AWMF-Leitlinie OAB 2010, Seite 6). Angesichts der Häufigkeit dieser Vorkommnisse darf man jedoch in aller Demut feststellen: Beim Menschen ist die Evolution des Konstrukts einer zuverlässigen Kontrolle des Blasen- und häufig auch des Darmausgangs nicht recht gelungen. Zumindest nicht zu Beginn und am Ende des Lebens. Die offenbare Symptomähnlichkeit zu Beginn und am Lebensende muss nicht einer Ursachenidentität entsprechen. Die Antwort auf die Frage, ab welchem Punkt der Miktionsfrequenz sich Normalität von einem kranken Zustand unterscheidet, kann kontrovers diskutiert werden, sowohl im Kindesalter als auch bei Senioren. Häufig ist es eine menschengemachte „Normalität". Die derzeitige „rituelle" Angewohnheit westlicher und japanischer Bürger, überall in der Öffentlichkeit täglich Wasser bis zum Abwinken zu trinken, auch wenn die Außentemperaturen dies nicht nötig machen, führen in den öffentlichen Toiletten, zum Beispiel in Flughäfen, Raststätten und Bahnstationen, zu beachtlichen Staus. Und Meetings ohne „Biobreak" nach spätestens 75 Minuten sind die Ausnahme geworden. Die gestiegene Miktionsfrequenz durch Flüssigkeitszufuhr ist normal.

TROCKEN ODER NASS

Man spricht von einer „trockenen" überaktiven Blase bei Harndrang ohne unwillkürlichen Urinabgang und von einer „nassen" überaktiven Blase, wenn der imperative Harndrang mit unwillkürlichem Urinverlust einhergeht oder diesem vorausgeht.

Quelle: Therapie der überaktiven Blase, Uro News 11-2010

Oft geringe Erfolge

Bei dieser holzschnittartigen Umfeldbeleuchtung ohne differenzialdiagnostische Filigranisierung des OAB-Syndroms ergeben sich folgende Befunde:

- Genauso wie edukatorische Maßnahmen bei Kleinkindern häufig nur begrenzt Erfolg haben, ergeben sich durch Beckenbodentraining etc. bei OAB Erwachsener oft nur bescheidene Besserungen der Symptome.
- Man muss die Hoffnung aufgeben, dass ein einziges monokausal wirksames Medikament in der Lage wäre, einen biologisch hoch komplizierten und von Alter und Zufuhr abhängigen Mechanismus nachhaltig positiv zu beeinflussen. Eine vorübergehende Linderung der Hauptsymptome in geringem Umfang ist allerdings erkennbar und die Placeboeffekte sind bemerkenswert.
- Der Nachweis von glaubwürdigen, klinisch relevanten, positiven Ergebnissen in Studien ist eine Herausforderung. „Statistisch signifikant" reicht nicht!
- Die generelle Erfahrung bei OAB, dass Patienten sehr häufig und früh die Therapie abbrechen sowie Medikamente und/oder den Therapeuten wechseln, betrifft alle einschlägigen Wirkstoffe mehr oder weniger. Mundtrockenheit kann ein „Aufhänger" sein. Aber die Hauptursache ist eine rein symptomatische Therapie – ohne kausale Beeinflussung des dahinter liegenden Prozesses –, deren Nutzen der Patient letztendlich nicht oder kaum spürt.
- Die Regel ist, dass betroffene Patienten ihre behandelnden Ärzte nicht enttäuschen wollen, wenn sie ein verordnetes Medikament nicht oder nicht regelmäßig einnehmen. Sie ziehen sich entschuldigend auf bekannte oder verspürte Nebenwirkungen zurück, wenn die Nichteinnahme offenkundig wird. In Wahrheit haben sie nicht wirklich einen Benefit von der Einnahme verspürt, trauen sich aber nicht, dies zu bekunden. Zumal Kontinenzfragen ohnehin ein ziemliches Tabu sind.
- Rein anekdotisch stellt der neugierige Hausarzt im Rahmen von gelegentlichen Hausbesuchen bei der Besichtigung der gehorteten Medikamentenvorräte häufig fest, was alles unberührt geblieben ist. Dazu gehören speziell Harnwegsantibiotika, Diuretika und urologische Spasmolytika.
- Da es eine Reihe von systematischen Reviews der urologischen Spasmolytika gibt, in denen die hohe Ansprechrate in den Placeboarmen und die fehlende Verbesserung der Lebensqualität auffallen, verwundert die schlechte Adhärenz der Patienten nicht. Zumal das Effektausmaß der im Markt befindlichen Wirkstoffe nur statistisch signifikant, aber wenig robust ist und klinisch relevante Unterschiede unter den vorhandenen Wirkstoffen kaum feststellbar sind – Oxybutynin einmal ganz ausgenommen.
- Anticholinergika haben in der einschlägigen AWMF-Leitlinie nur einen Empfehlungsgrad B mit mäßiger Evidenzstärke. Sie unterdrücken vorzeitige und häufige Blasenwandkontraktionen, durch die sich die Entleerung verstärkt. Mirabegron (Fertigarzneimittel Betmiga seit 1.12.2016 außer Vertrieb, nicht verordnungsfähig) aktiviert den sympathischen Rezeptor als Beta-3-Rezeptoragonist und vergrößert dadurch die Relaxation der Blasenmuskulatur.

Symptomgleichheit versus heterogene Ätiologie

Neurologische Erkrankungen – allen voran die Multiple Sklerose und die Folgezustände von Querschnittslähmungen – führen zu einer erhöhten Detrusoraktivität. So jedenfalls die derzeitige pathophysiologische Erklärung der Problematik. Die weitverbreitete Inkontinenz geriatrischer Patienten wird mit dem Begriff „instabile Blase" lediglich deskriptiv gekennzeichnet. Überlauf- und Belastungsinkontinenz sind ebenfalls Symptombeschreibungen ohne Hinweis auf die Kausalität. Dazu zählt auch die Dranginkontinenz, deren Ursache nicht selten in einem kausalen Zusammenhang mit einer Harnwegsinfektion stehen kann. Dass Blasentumore und Blasensteine in einer Therapie der OAB auszuschließen sind, ist Lehrbuchwissen. Aber genauso, wie man nicht bei jedem Kopfschmerzsymptom routinemäßig den Hirntumor ausschließen kann, erfolgt angesichts der Häufigkeit der OAB im Alter und der Seltenheit von Blasensteinen und -tumoren nicht in jedem Fall eine diesbezügliche Abklärung vor einem medikamentösen Therapieversuch.

Zweckmäßige Standardtherapie

Der G-BA hat im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Mirabegron folgende Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben: Darifenacin (Emselex), Fesoterodin (Toviaz), Propiverin (Mictonorm), Solifenacin (Vesikur) und Tolterodin (Detrusitol). Alle diese Wirkstoffe sind Anticholinergika aus der Gruppe der urologischen Spasmolytika. Der G-BA hat Duloxetin (Yentreve) und Oxybutynin (Kentera) samt Generika nicht in die Gruppe der Vergleichstherapeutika eingeordnet. Eine Begründung aus dem G-BA liegt nicht vor. Duloxetin fehlt eine robuste, klinisch relevante Wirkung auf die OAB-Symptomatik. Oxybutynin plagt Patienten mit erheblichen Nebenwirkungen. Überzeugende direkte Vergleichsuntersuchungen zwi-

schen den etablierten und häufig verordneten urologischen Spasmolytika sind bisher Mangelware. Die Marketingabteilungen der jeweiligen Pharmahersteller loben ihre Produkte allerdings wie Eltern ihre ausnahmslos gut geratenen Kinder.

Festbetragsgruppe urologische Spasmolytika

Seit dem 1.4.2016 existiert eine neue Festbetragsgruppe, die „urologischen Spasmolytika" mit den Wirkstoffen Darifenacin, Fesoterodin und Propiverin. Dabei dürfte es nicht dauerhaft bleiben. Lediglich Oxybutynin wurde wegen der höheren Nebenwirkungsquoten bewusst nicht eingruppiert (Ergebnis der Anhörung!). Wie immer, wenn eine neue Festbetragsgruppe installiert wird, kommen die Preise der Wirkstoffgruppe nach unten in Bewegung. Der Prozess ist noch nicht abgeschlossen. Bis dahin kurieren wir unzulänglich an den Symptomen und behelfen uns mit Notlösungen. Dazu zählen verschiedene Verfahren der elektrischen Neuromodulation, intravesikale Botulinum-A-Injektionen und als Ultima Ratio große operative Blasenrekonstruktionen. ■

Literatur:

1. AWMF-Leitlinie „Überaktive Blase" (OAB), 2010, wird zurzeit überprüft. **kurz.link/1701002**
2. Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Nutzenbewertung von Mirabegron (R), 2014. **kurz.link/1701003**

FESTBETRÄGE UROLOGISCHER SPASMOLYTIKA

Für die Wirkstoffgruppe der urologischen Spasmolytika gelten seit Anfang 2016 neue Festbeträge. Damit haben sich die Kosten, die von der GKV zu tragen sind, erheblich reduziert. Die Festbetragsregelung bedeutet, dass die Kosten von der GKV nur bis zum Festbetrag übernommen werden und ggf. überschreitende Preise vom Patienten zu zahlen sind. Folgende Wirkstoffe sind davon betroffen:

- Darifenacin (Emselex)
- Fesoterodin (Toviaz)
- Propiverin (z. B. Mictonorm, Mictonorm Uno, Generika)
- Solifenacin (Vesikur)
- Tolterodin (Detrusitol, Generika)
- Trospiumchlorid (Spasmex, Spasmolyt, Generika)

Festbetragsgruppe 3

Wirkstoff Präparatname	Packungsgröße	Festbetrag	Preis	Mehrkosten
Darifenacin (Emselex 7,5 mg)	N3	68,39 Euro	68,39 Euro	
Fesoterodin (Toviaz 4 mg)	N3	66,95 Euro	169,53 Euro	102,58 Euro
Propiverin (Mictonorm, Propiverin Generika)	N3 N3	60,52 Euro 60,52 Euro	60,52 Euro 44,99 Euro	
Solifenacin (Vesikur 5 mg)	N3	64,38 Euro	64,38 Euro	
Tolterodin (Detrusitol 1 mg, Tolterodin 1 mg Generika)	N3 N3	45,93 Euro 45,93 Euro	77,12 Euro 45,93 Euro	31,19 Euro
Trospiumchlorid (Spasmex 5 mg, Trospium 5 mg)	N3 N3	35,20 Euro 35,20 Euro	35,20 Euro 35,20 Euro	

Quelle: GKV-Spitzenverband

AUTOR: KLAUS HOLLMANN

ANTITUSSIVA

Hustenstiller – von wegen harmlos!

Hintergrundinformationen zu Wirkung und Nebenwirkungen des Morphinderivats Codein.

Codeinpräparate werden in den meisten Fällen als Antitussiva eingesetzt, darüber hinaus werden sie in Kombination mit nichtopioiden Analgetika aber auch zur Behandlung mäßiger Schmerzzustände verschrieben. Codeinpräparate zur Therapie des Reizhustens sind Codeintropfen Hexal, Codicaps S mono 30 mg sowie Codeintropfen ct 1 mg. Zudem werden unter anderem Gelonida, Nedolon P, Paracetamol comp sowie Talvosilen als Kombinationsschmerzmittel verwendet. Die Hydrocodeinpräparate zur Behandlung des Reizhustens sind Paracodin und Tiamon mono. Codein und Dihydrocodein sind zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung des unproduktiven Reizhustens zugelassen. Eine Wirksamkeit von in den USA verschreibungsfreien niedrigeren Codeindosierungen ist dagegen nicht belegt. Die hustenstillende Wirkung von Codein bei einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) ist fraglich.

Einsatz als Schmerzmittel

Codein wird als Analgetikum unter anderem in Kombination mit nichtopioiden Schmerzmitteln eingesetzt. Der analgetische Effekt beruht auf seiner Demethylierung zu Morphin. Bei Vorliegen eines CYP2D6-Polymorphismus ist bei langsamer Metabolisierung – betroffen sind davon etwa 10 Prozent der Patienten – die Wirkung unzureichend. Bei bis zu 5 Prozent der Patienten erfolgt eine schnelle Metabolisierung mit der Gefahr einer Morphinintoxikation. Die mittlere Tagesdosis beträgt 10 bis 60 mg parenteral, 60 bis 120 mg oral oder rektal. Die maximale Tagesdosis bei Erwachsenen liegt bei 184 mg. In Kombination mit Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Diclofenac wird Codein als Schmerzmittel zur Behandlung mäßig starker Schmerzen verwendet. Diese Präparate sollen Wirkungseintritt und Wirkungsstärke erhöhen. Hierzu gibt die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) an, dass dies durch Studien belegt sei, aber die klinische Relevanz unklar sei. Oft erfolgt ein Missbrauch Codeinhaltiger Schmerzmittel bei chronischem Kopfschmerz. Ein längerer Einsatz bessert die Beschwerden nicht, unterhält aber den Schmerz und verursacht teilweise sogar medikamentös induzierte Kopfschmerzen. Codein kann bei Niereninsuffizienz als Analgetikum eingesetzt werden, da es über die Leber verstoffwechselt wird. Allerdings werden aktive Metabolite renal eliminiert und können kumulieren und dadurch zu einer Intoxikation führen.

Zahlreiche Nebenwirkungen

Häufigste Folgen des Codeineinsatzes sind Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung. Codein hat ein erhebliches Abhängigkeitspotenzial, da es wie schon beschrieben im Körper zu Morphin verstoffwechselt wird. In der Schwangerschaft sollte es wegen eines möglichen schwach teratogenen oder embryotoxischen Potenzials im ersten Trimenon nur nach strenger Risikoabwägung verordnet werden. Bei nahender Geburt ist es wegen drohender Frühgeburtsauslösung genauso kontraindiziert wie während der Stillzeit. Codein geht in die Muttermilch über und Todesfälle von Säuglingen durch eine durch das Stillen erworbene Morphinüberdosierung sind berichtet worden. Codein als Analgetikum hat bei Kindern nach HNO-Operationen zu schweren bis tödlichen Atemwegsdepressionen

geführt. Daher ist sein Einsatz im Zusammenhang mit einer Tonsillektomie und/oder Adenotomie sowie zur Behandlung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms kontraindiziert. Codein ist ein verschreibungsfähiges Betäubungsmittel. Bis zu 100 mg Codein/Tag (Codein je abgeteilter Arzneiform) unterliegt es nicht der Betäubungsmittelverschreibungspflicht, solange es nicht betäubungsmittel- oder alkoholabhängigen Patienten verschrieben wird. Codein darf Kindern unter 12 Jahren nicht verordnet werden. Bei Kindern von 12 bis 18 Jahren dürfen Codein-haltige Arzneimittel nur bis zu drei Tage eingesetzt werden.

Spezialfall Dihydrocodein

Dihydrocodein ist circa dreimal stärker analgetisch wirksam als Codein. Es wird in der Leber zu Dihydromorphin umgewandelt, das ein erhebliches Suchtpotenzial aufweist. Aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effektes hat es eine Bioverfügbarkeit von 20 Prozent und eine Halbwertszeit von drei bis fünf Stunden. Dihydrocodein führt zudem häufig zu massiver Obstipation. Andere retardierte Opioide wie beispielsweise Tramadol oder Tilidin sind daher oft eine bessere Alternative als Schmerzmittel. Dihydrocodein und Codein sind wirksame Antitussiva, die hauptsächlich durch den Metaboliten Morphin wirken. In Deutschland ist Dihydrocodein – zum Beispiel Paracodin – das am häufigsten verordnete Antitussivum. Als Antitussivum ist es nur zur Kurzzeitanwendung bei unproduktivem Reizhusten zugelassen. Eine längere Therapie sollte wegen der Nebenwirkungen, vor allem der Abhängigkeitsgefahr („Hustensaftabhängigkeit"), nicht erfolgen. Zu beachten sind die zahlreichen Kontraindikationen und Nebenwirkungen:

- Asthma bronchiale
- Ateminsuffizienz oder Atemdepression
- akuter Asthmaanfall
- chronischer Husten (COPD)
- ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Atemfunktionsstörung
- Husten mit Schleimbildung – die Hustenunterdrückung ist kontraproduktiv
- Schwangerschaft kurz vor der Entbindung beziehungsweise drohende Fehlgeburt
- Stillzeit
- Kinder unter 4 Jahren
- Abhängigkeit von Opioiden
- bei Remission oder abklingender Opiatabhängigkeit besteht die Gefahr von schnellen Rückfällen
- Heroinabhängige verwenden Dihydrocodein als Ersatzstoff
- chronische Obstipation
- eingeschränkte Leberfunktion
- entfernte Gallenblase – durch Zusammenziehen des Schließmuskels der Gallenblase können Herzinfarkt-ähnliche Symptome auftreten
- Beeinträchtigung der Verkehrstauglichkeit

Verordnungsfähigkeit

Die Verordnung von Antitussiva zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung ist nach der Arzneimittelrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bei Bagatellerkrankungen, also den banalen Gesundheitsstörungen wie Erkältungsinfekten, bei Patienten über 18 Jahren ausgeschlossen. Verstöße hiergegen haben zu vielen Einzelregressen geführt. Die Verordnung ist generell vom Regress bedroht. Noscapin (Capval) hat eine dem Codein/Paracodin vergleichbare antitussive, aber keine analgetische Wirkung. Es verursacht sehr selten Nebenwirkungen wie ein Steven-Johnson-Syndrom und ist damit wesentlich besser verträglich als Codein oder Dihydrocodein. In ihren Verordnungsempfehlungen „Arzneiverordnungen" listet die AkdÄ 77 Substanzen/Präparate in der Gruppe A, die für die primäre Arzneimitteltherapie in der hausärztlichen Praxis vorgeschlagen werden. Hier findet sich von den angesprochenen Analgetika und Antitussiva nur Codein als Monosubstanz. In der Gruppe B sind 76 Wirkstoffe als Alternative bei Nichtansprechen auf das primär ausgewählte Medikament oder für spezielle Patienten zusammengefasst. Hier findet sich von den Analgetika nur Codein in Kombination mit Paracetamol. Antitussiva finden sich weder in Gruppe A noch in Gruppe B.

Codein ist für Kinder unter 12 Jahren nicht zugelassen. Bei Kindern von 12 bis 18 Jahren dürfen Codein-haltige Arzneimittel maximal drei Tage eingesetzt werden.

Fazit

Aufgrund ihres hohen Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzials sollte die Verschreibung von Codein-Präparaten immer kritisch geprüft werden. Sie haben keine Zulassung für die Behandlung banaler Erkältungserkrankungen. ■

DR. MED. WOLFGANG LANGHEINRICH

Literatur:

1. Mutschler, Ernst et al. Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 9, vollständig neue Bearbeitung und erweiterte Auflage 2008, S. 225–235.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) – Arzneiverordnungen, 22. Auflage, S. 227–281, 501–520, 793–795.
3. Fachinformation Codeintropfen Hexal.
4. BfArM, Risikobewertungsverfahren Codein: Anwendungsbeschränkungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Husten, 24.04.2015.
5. Fachinformation Paracodin.

ANTIKOAGULATION

Vitamin-K-Antagonisten oder NOAK?

Auf Basis gleicher Studienergebnisse geben die deutsche Arzneimittelkommission und Europas Kardiologengesellschaft unterschiedliche Empfehlungen. Wie damit umgehen?

Seit Dezember ist der Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern" (OAK bei nv-VHF) auf der Internetseite der AkdÄ verfügbar.[1] Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) aktualisiert damit ihre zwei Jahre alte Behandlungsempfehlung. Zum gleichen Thema hat auch die europäische Kardiologengesellschaft ESC (European Society of Cardiology) im Frühsommer eine Leitlinie veröffentlicht.[2] Behandelnde Ärzte stehen nun vor dem Dilemma zweier divergierender Empfehlungen zur oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder den neuen oralen Antikoagulanzien (NOAK) Pradaxa (Dabigatran), Xarelto (Rivaroxaban), Eliquis (Apixaban) und Lixiana (Edoxaban).

Im Wesentlichen uneinig

Einigkeit zwischen AkdÄ und ESC besteht bei Schwangerschaft, Dialyse, mechanischen Herzklappen, hämodynamischen Mitralstenosen und schwerer Niereninsuffizienz. Bei diesen Indikationen werden NOAK nicht empfohlen. Einigkeit besteht auch über die Notwendigkeit zur Kontrolle der Nierenfunktion unter NOAK-Therapie. Als Beginn einer Antikoagulation gelte ein CHA2DS2-VASc-Score-Wert von 2 für Männer und 3 für Frauen. Darüber hinaus gehen die Empfehlungen von ESC (Absatz 16 in [2]) und AkdÄ (Leitfaden, Seite 9) auseinander. Die ESC empfiehlt generell den Beginn der Antikoagulation mit einem NOAK für alle Patienten, die für ein NOAK geeignet sind: Eine fehlende Eignung ergibt sich aus den oben genannten Indikationsausschlüssen. Für einen Wechsel (VKA zu NOAK oder NOAK zu VKA) finden sich in der ESC-Leitlinie keine substanzspezifischen Kriterien. Allerdings fordern die ESC-Autoren eine hohe Einstellungsqualität der (noch) mit VKA behandelten Patienten: Die TTR (time in therapeutic range) solle zur Verhinderung schwerer Blutungen so hoch wie möglich sein und die INR-Werte engmaschig kontrolliert werden. Diese wichtige Erkenntnis bleibt in der ESC-Leitlinie isoliert. Ein potenzieller Zusammenhang zwischen den niedrigen TTR in den NOAK-Zulassungsstudien (55 bis 65 Prozent) und den höheren Blutungsraten bei VKA-Patienten wird nicht thematisiert.

Der AkdÄ-Leitfaden ist eine unabhängige Entscheidungshilfe für den Praxisalltag mit detaillierten Hintergrundinformationen.

Aus AkdÄ-Sicht

Für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bleibt die Wahl des jeweiligen Wirkstoffs wegen der zahlreichen Einflussfaktoren eine Individualentscheidung. Demnach könnten NOAK eine Option sein für adhärente Patienten

- mit nv-VHF und
- stark schwankenden INR-Werten,
- hohem Blutungsrisiko (HAS-BLED-Score) nach Risikoabwägung,
- erhöhtem Risiko für VKA-spezifische Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen,
- wenn eine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes schwierig ist,
- vor Rhythmisierung oder Ablation.

Zurückhaltend sollten NOAK laut AkdÄ eingesetzt werden bei Multimedikation (ab 5 Arzneimitteln), Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 50 ml/min sowie bei zusätzlicher Thrombozytenaggregations-Hemmung.

NOAK sollten laut AkdÄ nicht eingesetzt werden bei solchen Patienten, die mit VKA gut einzustellen sind, sowie bei Patienten, deren INR-Werte zu mindestens 70 Prozent im therapeutischen Bereich liegen. Außerdem sollten NOAK in folgenden Situationen nicht eingesetzt werden:

- unsichere Adhärenz,
- hohes Risiko für gastrointestinale Blutungen,
- eine GFR unter 30 ml/min oder Dialyse,
- Begleitmedikation mit z. B. Dronedaron, Amiodaron, Ciclosporin, Hypericin/Johanniskraut, Carbamazepin, Azol-Antimykotika, HIV-Proteaseinhibitoren, Verapamil, Clarithromycin,
- mechanische Herzklappen,
- Schwangerschaft oder Stillzeit,
- mittel- bzw. schwere Mitralstenose.

Wirksamkeit und Sicherheit

In den Zulassungsstudien waren Schlaganfälle und systemische Embolien unter NOAK nicht häufiger als unter dem VKA Warfarin. Marginal besser wirksam als Warfarin waren Dabigatran (150 mg) und Apixaban. In den Zulassungsstudien traten schwere Blutungen im Vergleich zu Warfarin ähnlich häufig (Dabigatran 150 mg, Rivaroxaban) oder geringfügig seltener (Dabigatran 110 mg, Apixaban, Edoxaban 60 mg) auf. Intrakranielle und lebensbedrohliche Blutungen waren unter allen NOAK seltener. Gastrointestinale Blutungen traten unter Dabigatran (150 mg), Rivaroxaban und Edoxaban (60 mg) vermehrt auf. Der Endpunkt „Gesamtsterblichkeit" war jedoch nur für Apixaban grenzwertig signifikant gegenüber Warfarin vermindert. Dieser Effekt könnte durch Unregelmäßigkeiten in der ARISTOTLE-Studie zu Apixaban hervorgerufen worden sein. Allerdings seien alle genannten Vorteile der NOAK in Zentren mit guter INR-Einstellung (Westeuropa) nicht mehr sicher nachweisbar. Die insgesamt schlechte Behandlungsqualität der VKA-Gruppen, belegt anhand der TTR in vielen der Studienzentren, beeinträchtige die Übertragbarkeit der Zulassungsstudien RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE und ENGAGE AF auf deutsche Versorgungsverhältnisse. Daran änderten die sogenannten „Real-life-Daten" zumeist herstellerfinanzierter Registerstudien nichts.

Die kurzen Halbwertszeiten aller NOAK führten mit weiteren Einflussfaktoren zu schwankenden Plasmakonzentrationen. Zu hohe Blutspiegel von Dabigatran und Edoxaban seien nachweislich mit erhöhtem Blutungsrisiko verbunden. Weiterhin seien Wechselwirkungen von NOAK mit gängigen Arzneimitteln vorhanden, die durch Cytochrom-P450-3A4 bzw. P-Glykoprotein (P-gp) beeinflusst werden. Deshalb sei ein Monitoring für spezielle Patientengruppen (ältere Patienten, Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz) zu fordern. Eine Kontrolle der Antikoagulation mit NOAK sei derzeit jedoch nicht praktikabel möglich. Ebenso

könnten Laborkontrollen nicht generell entfallen: Bei eingeschränkter Nierenfunktion müsse die jeweilige Dosis des NOAK angepasst werden.

Hinweise zu Einzelsubstanzen

Dabigatran (Pradaxa) wird zu 85 Prozent über den Urin ausgeschieden, Kontrollen der Nierenfunktion seien deswegen besonders wichtig. Dabigatran (150 mg) könne bei hohem Risiko für ischämische Schlaganfälle angezeigt sein, wenn ein VKA nicht infrage komme. Rivaroxaban (Xarelto) biete im Vergleich zu VKA keine Vorteile. Edoxaban (Lixiana) scheine bei normaler Nierenfunktion nicht geeignet zu sein. Die Wirksamkeit von Apixaban (Eliquis) könnte wegen Unregelmäßigkeiten der ARISTOTLE-Studie insgesamt zu günstig ausgefallen sein. Als spezifisches Antidot gegen Dabigatran ist Idarucizumab (Praxbind) zugelassen. Die Zulassung von Antidota für die Xabane (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) sei noch nicht absehbar. Grundsätzlich könne auch mittels Prothrombinkomplex-Präparaten (PPSB) die antikoagulatorische Wirkung sowohl von NOAK als auch von VKA beeinflusst werden. ■

DR. MED. STEFAN GRENZ

FAZIT

Die ESC-Leitlinie bietet eine beeindruckende Expertise: 17 ESC-Autoren stehen gerade einmal 11 Autoren der AkdÄ gegenüber. Wer der Unabhängigkeit der Autoren aber mehr vertraut als deren Zahl, sucht die Offenlegungen von Interessenkonflikten (DOI). Diese müssen gemäß GRADE, dem gängigen Ansatz zur Leitlinienbewertung der McMaster-Universität, in der Publikation aufgelistet werden. Die Arbeit der AkdÄ – eines ständigen Fachausschusses nachweislich unabhängiger Arzneimittelexperten auf Bundesebene bei der Bundesärztekammer – ist mit einer entsprechenden Liste ausgestattet (ab Seite 47 in [1]). Die ESC-Leitlinie hat dagegen keine DOI-Liste. Stattdessen (auf Seite 2.898 in [2]) findet man den Verweis auf folgende Internetadresse: www.escardio.org/guidelines. Der Autor dieser Zeilen brach die Suche nach der zugesagten Datei dort nach 15 Minuten entnervt ab. Für mehrere Leitlinienbeteiligte der ESC können aufgrund anderweitiger Quellen[3] bzw. der Autorschaft an sogenannten Postmarketingstudien wie XANTUS[4] des von der Bayer Pharma AG (Xarelto) bezahlten Garfield-Registers[5] Interessenkonflikte vermutet werden. Aber Hinweise sind keine Beweise und die restlichen ESC-Experten sind sicher unabhängiger. Und sollten doch die Zweifel überwiegen: Mit dem AkdÄ-Leitfaden verfügen Ärztinnen und Ärzte für ihren Praxisalltag über eine unabhängige Entscheidungsgrundlage mit zusätzlichen spannenden Hintergrundinformationen.

Literatur:

1. Ludwig WD et al. Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. AKdÄ 2016: www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/PDF/OAKVHF.pdf. **kvh.link/1701004**
2. Kirchhof P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2016;37,2893–962. **kvh.link/1701005**
3. Boytchev H et al. Seid umschlungen, Millionen! https://correctiv.org/recherchen/euros-fuer-aerzte/artikel/2016/07/14/...
4. Camm AJ et al. XANtuS: rationale and design of a noninterventional study of rivarox-aban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. Vasc Health Risk Man 2014;10,425–34.
5. www.garfieldregistry.org.

LAKTATAZIDOSE

Neue Grenzen für die Metformin-Therapie

Wie man seltenen, aber schweren Nierenkomplikationen vorbeugen kann.

Bereits in einer früheren KVH-aktuell-Ausgabe[1] hatten wir berichtet, dass die Grenze zur Behandlung mit Metformin bei Niereninsuffizienz gesenkt wurde. In der „Drug Information Mail" 2016-37 vom 4. November 2016 meldet die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)[2], dass die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) die Grenze, ab der Metformin eingesetzt werden darf, weiter bis auf eine eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² (entsprechend Nierenfunktionseinschränkung Grad 3b) abgesenkt hat. Als Voraussetzung für den Einsatz bei schlechter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung auf maximal 1.000 mg/d vorgegeben, verteilt auf zwei Einzeldosen.[3] Hintergrund der Vorgabe ist die Gefahr einer Laktatazidose, die bei Niereninsuffizienz und gegebenenfalls anderen Begleitumständen zu akuter Lebensgefahr führen kann. Diese seltene Komplikation hat ohne raschen Therapiebeginn eine hohe Mortalitätsrate.

Regelmäßige Kontrolle

Zusätzlich zur Senkung der Metformin-Dosis soll die Nierenfunktion vor und während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden: Laut AkdÄ empfiehlt sich eine Kontrolle mindestens einmal jährlich bei normaler Nierenfunktion und bei „einer Nierenfunktion (GFR) an der unteren Grenze des Normbereiches sowie bei älteren Patienten mindestens zwei- bis viermal im Jahr".[4] Bei den oben erwähnten Begleitumständen handelt es sich vor allem um Situationen, in denen sich eine Exsikkose etablieren kann, wie etwa Fieber, Operationen, Diarrhoe und/oder Erbrechen, ein Therapiebeginn mit Diuretika, Antihypertensiva oder nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR), diabetische Ketoazidose, Kontrastmittelgabe, exzessiver Alkoholkonsum, aber auch kardiale oder respiratorische Insuffizienz, Leberinsuffizienz, frischer Myokardinfarkt, schwere Herzinsuffizienz. Besondere Vorsicht ist bei alten und betagten Patienten geboten sowie bei Personen, bei denen die Gefahr einer Verschlechterung der Nierenfunktion zu erwarten ist.

Worauf sollte man achten?

Es handelt sich um so unspezifische Symptome wie Verschlechterung des Allgemeinzustands oder Symptome wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Tachykardie, Hypotension, Müdigkeit, Tachypnoe, Unruhe, Bewusstseinstrübung oder Verwirrtheit,[5] bei denen eine Laktatazidose in die Differenzialdiagnosen einbezogen werden muss. „Patienten sowie gegebenenfalls deren Angehörige und Pflegepersonen sollten über die Gefahr und Symptome einer Laktatazidose informiert werden. Bei einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² ist Metformin weiterhin kontraindiziert. Bei einigen Kombinationspräparaten mit Metformin wird aufgrund des anderen Wirkstoffanteils (wie zum Beispiel Dapagliflozin oder Empagliflozin) eine Anwendung bei einer eGFR < 60 beziehungsweise < 45 ml/min/1,73 m² weiterhin nicht empfohlen."[2] Die „Drug Safety Mails" der AkdÄ können kostenlos aufgerufen oder als kostenloser Newsletter abonniert werden.[2]

Wir haben zu Ihrer Erleichterung einen Warnhinweis (siehe PRAXISTIPP) entworfen, den Sie Ihren mit Metformin behandelten Patienten aushändigen können. ■

DR. MED. JOACHIM SEFFRIN

Literatur:

1. KVH aktuell 4/2015
2. http://akdae.de
3. www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metformin.html
4. www.aerzteblatt.de/archiv/135252
5. www.fachinfo.de

Patienteninformation: Unter folgendem Link finden Sie die Vorlage für einen Warnhinweis zum Auftreten der Laktatazidose bei Metformin-Therapie. Dieser kann als PDF heruntergeladen und – ergänzt durch Ihre Praxisdaten – an betroffene Patienten ausgehändigt werden.

kvh.link/1701006

PRAXISTIPP

ANALGETIKA

UAW im Blick

Opioide sind aus unserem Repertoire zur Schmerzbehandlung nicht wegzudenken. Woran man bei ihrem Einsatz denken sollte.

Lange vor der Entwicklung synthetischer Schmerzmittel haben die Menschen Schlafmohn zur Behandlung von Schmerzen verwendet.[1] Vor wenigen Jahrzehnten wurde beklagt, dass schmerzgeplagten Patienten wegen irrationaler Ängste der Ärzte wichtige Schmerzmittel vorenthalten würden. Mittlerweile ist das Pendel offenbar umgeschlagen und in den USA wird eine iatrogene Seuche des Opioidmissbrauchs beklagt.[2] Eine Unterstützung beim Umgang mit dieser Wirkstoffgruppe ist die Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS).[3] Meist sind uns die nächstliegenden Probleme sofort bewusst. Dazu gehören toxische Effekte bei Überdosierung, Missbrauch und Suchtentwicklung. Ebenso offensichtlich sind die Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, Obstipation und Juckreiz. Es sollen hier aber eine Reihe von Nebenwirkungen erwähnt werden, die weniger im Fokus liegen.

Komplikationen erkennen

Die Food and Drug Administration (FDA) macht auf weitere teils gravierende Nebenwirkungen aufmerksam.[4] Besonders hervorgehoben wird hier das Serotonin-Syndrom. Eine stattliche Anzahl zum Teil sehr häufig eingesetzter Medikamente kann in Kombination mit Opioiden dieses Krankheitsbild verursachen. Typische Symptome sind Unruhe, Tachykardie, Fieber, Angstzustände, Zittern, Übelkeit, Erbrechen sowie Schweißausbrüche. Andere mögliche Zeichen eines überaktiven autonomen Nervensystems sind Diarrhoe, Mydriasis, Verwirrtheit, Halluzinationen und weitere zentralnervöse Beschwerden.[5] Alle Anzeichen können innerhalb weniger Stunden bis Tage beginnen. Siehe dazu auch die Liste serotonerger Medikamente. Diese ist absichtlich ausführlich, da so das breite Spektrum von Wirkstoffen sichtbar wird, bei dem Probleme auftreten können. Die FDA weist zudem darauf hin, dass es zu einer seltenen, aber lebensbedrohlichen Beeinflussung der Cortisol-Produktion kommen kann. Diese Komplikation ist sowohl für den Patienten als auch für den Arzt wegen ihrer ebenfalls unspezifischen Symptomatik schwer einzuschätzen. Zu den Beschwerden gehören Schwindel, Erbrechen, Appetitverlust, Müdigkeit, Schwäche oder niedriger Blutdruck. Wie bei so vielen Krankheiten ist auch hier das Wichtigste: dran denken! Eine Beschwerde, die von Opioidabhängigen berichtet wird, verminderter sexueller Antrieb, kann auch mit Opioiden behandelte Schmerzpatienten betreffen. Beschwerden wie Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Menstruationsstörungen oder Unfruchtbarkeit können zum Problem werden. Auch daran sollte der Arzt denken und gegebenenfalls aktiv nachfragen.

Fazit

Aufgrund der unendlichen Vielfalt der potenziellen Interaktionen von Schmerzmedikamenten sollte vor der Behandlung vor allem bedacht werden, ob das Mittel zwingend nötig ist. Ist der Einsatz nicht vermeidbar, sollten potenzielle Interaktionen beachtet werden. Hierzu sind Interaktionschecker hilfreich. Zum Beispiel bieten die meisten Praxisprogramme wohl die Möglichkeit, Interaktionen zu prüfen. Alternativ gibt es eine kommerzielle amerikanische Internetseite von Medscape.com, die Ärzten Zugriff auf einen Interaktionschecker gibt. Medscape bietet zudem eine kostenlose App für Mobilgeräte, die auch über den Interaktionschecker verfügt.[6] ■

DR. MED. JOACHIM SEFFRIN

Literatur:

1. de.wikipedia.org/wiki/Schlafmohn
2. www.statnews.com/2016/09/22/abbott-oxycontin-crusade/
3. www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-003.html
4. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm489676.htm
5. www.medscape.com/viewarticle/864941 (Log-in notwendig)
6. APP von Medscape für iOS und Android

Veränderungen der Verordnungshäufigkeiten von Opioiden zulasten der GKV

Opioid-Verordnung (bundesweite Daten)			
Zeitraum	Tagesdosen (DDD) in Mio.	Änderung zum Vorjahr	Tagesdosiskosten ∅
2010	147,6	+ 1,4 %	5,97 €
2011	148,4	+ 0,5 %	5,24 €
2012	149,8	+ 1,0 %	5,16 €
2013	150,5	+ 1,1 %	5,21 €
2014	156,6	+ 3,1 %	5,28 €

Quelle: Arzneiverordnungs-Report (AVR), 2016 **Autor:** Klaus Hollmann

Liste serotonerger Medikamente (Auswahl)

Wirkstoff	Präparate	Tagesdosis (DDD)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)		
Paroxetin	Seroxat	20 mg
Fluvoxamin	Fevarin	100 mg
Fluoxetin	Fluctin	20 mg
Sertralin	Zoloft	50 mg
Citalopram	Cipramil	20 mg
Escitalopram	Cipralex	10 mg
Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)		
Venlafaxin	Trevilor	100 mg
Duloxetine	Cymbalta	60 mg
Milnacipran	Milnaneurax	100 mg
Trizyklische Antidepressiva (TCA)		
Amitriptylin	Saroten	75 mg
Clomipramin	Anafranil	100 mg
Imipramin	Tofranil	100 mg
Nortriptylin	Nortrilen	30 mg
Doxepin	Aponal	100 mg
Trimipramin	Stangy	150 mg
Monoaminooxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)		
Selegilin	Antiparkin	5 mg
Tranylcypromin	Jatrosom	10 mg
Andere psychiatrische Präparate		
Maprotilin	Ludiomil	100 mg
Trazodon	Trazodon-Neurax	300 mg
Buspiron	Anxut	30 mg
Mirtazapin	Remergil	30 mg
Lithium	Hypnorex	24 mmol
Migränepräparate		
Almotriptan	Almogran	12,5 mg
Frovatriptan	Allegro	2,5 mg
Naratriptan	Formigran	2,5 mg
Rizatriptan	Maxalt	10 mg
Sumatriptan	Imigran	50 mg
Antiemetika		
Ondansetron	Zofran	16 mg
Granisetron	Kevatril	2 mg
Palonosetron	Aloxi	0,5 mg
Andere serotonerge Wirkstoffe		
Dextromethorphan	Wick Hustenpastillen	90 mg
Linezolid	Zyvoxid	1,2 mg
Methylenblau		ohne Angabe
Johanniskrautpräparate	Felis 650	ohne Angabe

Hier gelangen Sie nach persönlicher Anmeldung (Log-in) zum Interaktionschecker von Medscape. Nach Eingabe der Wirkstoffe werden mögliche Wechselwirkungen angezeigt.

kvh.link/1701007

INTERNET

Quelle:

1. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm489676.htm
2. https://www.whocc.no/
3. Arzneiverordnungs-report 2016

WISSENSCHAFT UND PHARMAKOLOGIE

Am Puls der Zeit: Chronopharmakologie in der Praxis

Die innere Uhr – jeder kennt sie, jeder hat sie. Die sogenannte „Master-Clock" ist im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) lokalisiert und verantwortlich für die Ausprägung des zirkadianen Rhythmus („circa ein Tag").

Dieser Beitrag wurde mit freundlicher Genehmigung von Autor, Redaktion, Verlag und Herausgeber – Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg – aus dem Verordnungsforum 31, Juli 2014, übernommen.

Gesteuert wird die Master-Clock zusätzlich über äußere Zeitgeber (vor allem durch den Hell-dunkel-Zyklus). Über die Melatoninausschüttung wird so im Tierreich normalerweise der Tag-Nacht-Rhythmus reguliert. Beim Menschen ist durch geändertes Sozialverhalten und bestimmte Lebensumstände der Schlaf-wach-Rhythmus jedoch oft bedeutsamer.[1, 4] Letzten Endes folgen weite Teile der Physiologie einem 24-Stunden-Rhythmus. Ausdruck findet dies beim Schlaf, aber auch bei der Regulierung der Körpertemperatur, des Blutdrucks, der Hormonausschüttung sowie generell beim Metabolismus.

Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, dass nicht nur der SCN die Fähigkeit zur Ausbildung einer gewissen Rhythmik besitzt, sondern diese fast allen peripheren Geweben in die Wiege gelegt wurde. So können regional und unabhängig von der „Hauptzentrale" (im Normalfall erfolgt jedoch eine Synchronisation mit dem SCN) wichtige Prozesse gesteuert werden und zugleich ist es der Peripherie möglich, auf äußere Einflüsse zu reagieren. Beispielsweise zeigt fast jedes Neurotransmittersystem entweder einen eigenen Rhythmus oder interagiert direkt mit einem Zeitgeber.[6] Auch bei den Hormonen finden sich diese tageszeitlichen Schwankungen: So beeinflusst die zirkadiane Gastrinfreisetzung im Zusammenspiel mit lokalen Zeitgebern im GI-Trakt (Nahrungsaufnahme) die Verdauungsfunktion. Ebenso unterliegt der Thyreotropinspiegel (TSH) tageszeitlichen Schwankungen.[7] In der Leber spielen zirkadian exprimierte Gene eine wichtige Rolle bei der Entgiftung. Gleiches gilt für die Niere, bei der die Durchblutung (renal blood flow, RBF), die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und weitere Parameter einem Rhythmus unterliegen.[6]

Im Körper laufen viele metabolische Prozesse oszillierend ab (zum Beispiel Fett- und Glukosestoffwechsel). Dies erfolgt durch das kontrollierte rhythmische Ablesen von Genen und die Produktion der entsprechenden Enzyme. Es ist erwiesen, dass beispielsweise Schlafentzug oder Schichtarbeit den Rhythmus der Ausschüttung von Melatonin und Wachstumshormonen stören, die Insulinempfindlichkeit reduzieren und den Kortisonspiegel erhöhen.[1] Die verschiedenen Zeitgeber (zentral: SCN/Peripherie) scheinen nicht synchron zu arbeiten. Untersuchungen liefern Hinweise, dass hierdurch die Ausbildung eines metabolischen Syndroms begünstigt wird.[1]

Arzneistoffkinetik bei zeitabhängigen Funktionen

Schritte in der Arzneistoffkinetik	Zeitabhängige physiologische Funktionen
Absorption im Magen-Darm-Trakt	Durchblutung, Magen-pH, Säuresekretion, Motilität, Magenentleerung, Aktivität in Ruhe
Distribution	Durchblutung des Darms, Blutverteilung, peripherer Widerstand, Proteinbindung, Aktivität in Ruhe
hepatischer Metabolismus	Durchblutung der Leber, First-Pass-Effekt, Enzymaktivität, Aktivität in Ruhe
renale Elimination	Durchblutung, renaler Plasmafluss, glomeruläre Filtration, renale Exkretion, Urin-pH, Elektrolyte

Einfluss der Chronopharmakokinetik

Es ist nachvollziehbar, dass auch die Wirkung von Arzneimitteln auf den unterschiedlichsten Ebenen moduliert werden kann. Man spricht bei einer Beeinflussung des Verlaufs der Blutspiegelkurve von Chronopharmakokinetik (CPK). Als einfachstes Beispiel sei hier die Beeinflussung der Resorption genannt. Da die meisten oral gegebenen Arzneistoffe über keine aktiven Transportmechanismen verfügen, sind die Magenentleerungszeit, die Magendurchblutung sowie der pH-Wert von großer Bedeutung bei der Resorption.[5, 6] Relevant wird dies besonders bei lipophilen Wirkstoffen in nicht retardierter Form. Demnach erreichen diese Stoffe bei erhöhter Passagezeit und Durchblutung schneller die maximale Wirkstoffkonzentration, was zu Nebenwirkungen führen kann. Es wurde gezeigt, dass gerade in der Nacht und am frühen Morgen diese Parameter erhöht sind.

Chronopharmakokinetik ausgewählter Arzneimittel

Arzneimittel	C_{max} [µg/l]		t_{max} [h]	
	morgens	abends	morgens	abends
Digoxin	3,6*	1,8	1,2	3,2
Doxazosin	17,0	15,8	3,5	5,6
Enalaprilat	46,7	53,5	3,5*	5,6
IS-5-MN, normale Arzneiform	1.605,0	1.588,0	0,9*	2,1
IS-5-MN, retardierte Arzneiform	509,0	530,0	5,2	4,9
Propranolol	38,6*	26,2	2,5	3,0
Verapamil	59,4*	25,6	1,3	2,0
Verapamil retardiert	389,0	386,0	7,2*	10,6
Theophyllin	morgens ≥ abends		morgens ≥ abends	
Diazepam	250,0*	170,0	1,0*	2,0
NSAR	morgens ≥ abends		morgens ≥ abends	
Sertralin	24,5	24,4	7,0	7,3

Cmax = maximale Arzneistoffkonzentration / tmax = Zeit bis zum Erreichen von Cmax

*Signifikanz morgens vs. abends (p mindestens <0,05)

Einfluss der Chronopharmakodynamik

Wird die Empfindlichkeit des Zielorgans verändert, spricht man von Chronopharmakodynamik (CPD).[4] Beispielsweise verdoppelt sich bei einer Heparininfusion (über zwei Tage) nachts der antikoagulative Effekt.[2] Bei Toxizitätsuntersuchungen am Tier fluktuiert die LD_{50} (Dosis mit 50 Prozent toten Tieren) von Halothan zwischen fünf und 76 Prozent, je nachdem, zu welcher Tageszeit die Tiere der Wirkstoffdosis ausgesetzt sind. Eine solche Tagesrhythmik im Zielorgan kann deshalb auch zu einer pulsierenden Symptomatik einer Krankheit führen – dabei spricht man von Chronopathologie. Genaue Kenntnisse der tageszeitlichen Rhythmik der Körperphysiologie in Verbindung mit chronopharmakokinetischen Gegebenheiten ermöglichen so eine Optimierung der Therapie, die Vermeidung von Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Wirkung. Diese Faktoren müssen auch bei der Beurteilung der therapeutischen Breite eines Arzneistoffs mit einbezogen werden.[5]

Auch das kardiovaskuläre System unterliegt zirkadianen Schwankungen. Humorale und nervale Mechanismen beeinflussen Blutdruck, Herzfrequenz, Schlagvolumen, Durchblutung sowie den peripheren Widerstand.[5] Klinisch zeigt sich diese Rhythmik an der Häufung von Herzinfarkten, pektanginösen Beschwerden, Schlaganfällen und plötzlichem Herztod in den frühen Morgenstunden.[3] Hintergrund ist der erhöhte Sauerstoffbedarf am Myokard, der durch die morgendliche Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks zustande kommt. Gleichzeitig ist morgens auch der periphere Widerstand erhöht. Dagegen ist eine stabile Belastungsangina eher tagsüber zu beobachten, da diese durch körperliche Anstrengung ausgelöst wird.[5] Im Folgenden möchten wir einige praktische Beispiele aufzeigen, bei denen CPK und CPD Einfluss auf das therapeutische Vorgehen haben.

Antihypertensiva

Der physiologische Blutdruck steigt in der Regel morgens zwischen sechs und zehn Uhr auf sein Maximum an und fällt im Tagesverlauf ab, um in der Nacht sein Minimum zu erreichen. Die übliche Bluthochdrucktherapie dient lediglich dem Ziel, den Blutdruck auf bestimmte Richtwerte zu senken, aber nicht, dieses Blutdruck-Tagesprofil wiederherzustellen. Doch gerade diese Schwankungen sind wichtig, um das kardiovaskuläre Risiko niedrig zu halten. Je stärker die nächtliche Absenkung ausfällt, desto geringer ist das Risiko. Interessanterweise haben Menschen mit normalem Blutdruck ohne Nachtabsenkung (non-dippers) das gleiche kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko wie Hypertoniker, die eine Nachtabsenkung (dippers) haben![10] Aus dieser Sicht ist es in der Bluthochdrucktherapie wichtig, ein möglichst physiologisches 24-Stunden-Profil eines Patienten zu erreichen.

Für Kalziumblocker wurde gezeigt, dass diese bei abendlicher Gabe die Fähigkeit besitzen, ein normales Blutdruckprofil wiederherzustellen. Es sei angemerkt, dass es nicht für alle Wirkstoffgruppen chronopharmakologische Studien gibt – tendenziell sind auch ACE-Hemmer, Sartane und Alphablocker bei abendlicher Gabe effizienter. Hier müssen weitere groß angelegte Untersuchungen einen Unterschied je nach Einnahmezeitpunkt zeigen.

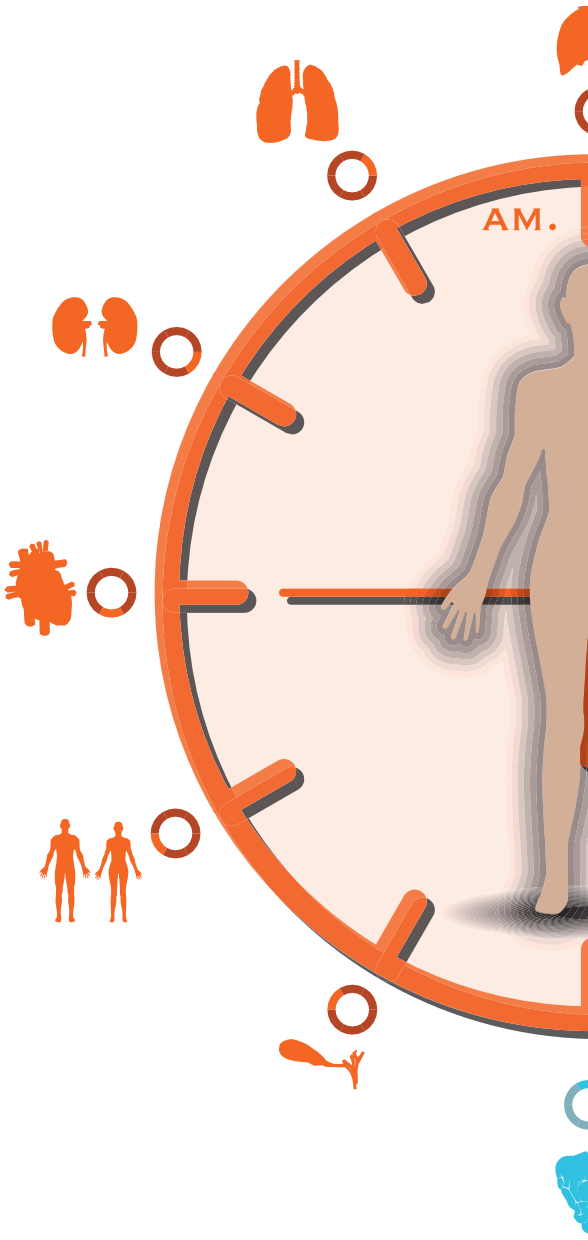
Überraschenderweise hat auch die abendliche Gabe von 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) eine blutdrucksenkende Wirkung, die vor allem bei Patienten ohne eine Nachtabsenkung vorhanden war.[3]

Statine und Thrombozytenaggregationshemmer

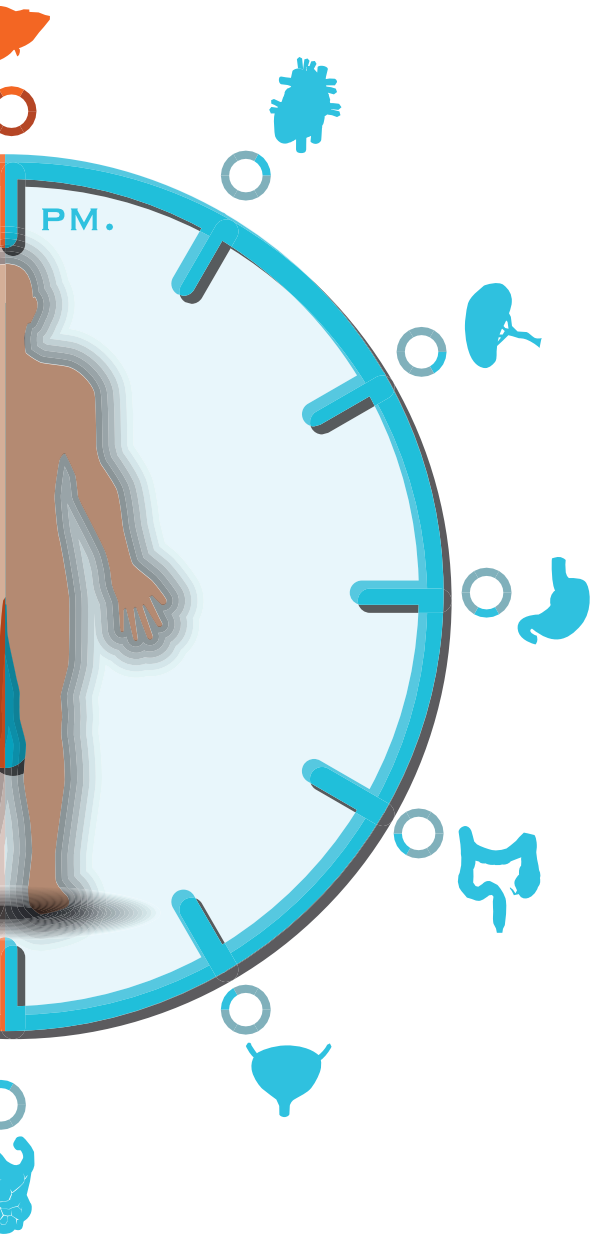
Bei der Therapie mit Statinen ist seit Langem bekannt, dass das zu hemmende Enzym (HMG-CoA-Reduktase) vor allem nachts aktiv ist. Deshalb wird eine abendliche Gabe der Cholesterinsenker zur Entfaltung der vollen Wirkung empfohlen.[8] Die meisten Untersuchungen hierzu gibt es für den Wirkstoff Simvastatin. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist dieses Phänomen bei Atorvastatin schwächer ausgeprägt. Blutplättchen neigen eher morgens zur Aggregation. Deshalb scheint eine Einnahme von ASS zur Herzinfarkt-Prophylaxe in den späten Abendstunden von Vorteil (siehe auch Antihypertensiva). Gleichzeitig ist die gastrointestinale Verträglichkeit am besten.[4] Jedoch wurde in den Studien niemals der Einnahmezeitpunkt mitprotokolliert. Hier müssen weitere Untersuchungen abgewartet werden.

Antiasthmatika

Die Lungenphysiologie unterliegt ebenfalls einem tageszeitlichen Rhythmus. Nachts stehen beispielsweise die Bronchien eng und die Empfindlichkeit auf bronchokonstriktorische Substanzen ist erhöht.[5] Gleichzeitig fällt nachts der Kortisonspiegel. Dies zusammen begünstigt Asthmaanfälle, die – wie in epidemiologischen Studien gezeigt wurde – vorwiegend nachts auftreten. Deshalb haben diese chronopathologischen Erkenntnisse schon seit langer Zeit Eingang in internationale Leitlinien gefunden, um die veränderte Wirkung der Pharmaka zu berücksichtigen. Das Paradebeispiel



für chronopharmakologische Studien ist Theophyllin. Hier kann man gut das Zusammenspiel von CPK und CPD erkennen. Bei morgendlicher Gabe ist die Aufnahme von Theophyllin erheblich besser als bei abendlicher Gabe. Gleichzeitig werden aber zur Vorbeugung von Asthmaanfällen in der Nacht aufgrund der geänderten Physiologie höhere Wirkspiegel benötigt. Man muss also abends die reduzierte Resorption (CPK) sowie die veränderte Physiologie (CPD) berücksichtigen und empfiehlt deswegen, dass circa zwei Drittel der Dosis am Abend gegeben werden sollten. An diesem Beispiel wird klar, dass nicht immer ein möglichst konstanter 24-Stunden-Wirkspiegel (Steady State) vorteilhaft sein muss, sondern ein an die Chronopathologie angepasster Spiegel effektiver sein kann.[5]



Hormone

Der bevorzugte Zeitpunkt der oralen Gabe von Glukokortikoiden ist morgens (oder zwei Drittel der Dosis morgens und ein Drittel um 15 Uhr). Somit wird die Suppression der Nebennierenrindenhormone (Feedback) minimiert. Dies liegt daran, dass morgens der körpereigene Kortisonspiegel ebenfalls erhöht ist.[4] Will man hingegen einen Hemmtest durchführen, erfolgt die Applikation selbstverständlich spät am Abend. Bei Anwendung im Falle rheumatoider Erkrankungen mit morgendlicher Gelenksteifigkeit existieren retardierte Fertigarzneimittel, die bei abendlicher Verabreichung eine Freisetzung sehr früh morgens gewährleisten. Auch die Regulation der Schilddrüsenhormone folgt einem zeitlichen Muster. TSH, das T3 und T4 aus der Schilddrüse freisetzt, sowie T3 beginnen um Mitternacht zu steigen und erreichen das Maximum in den frühen Morgenstunden. Wenn nun Thyroxin substituiert werden muss, wird eine morgendliche Gabe vor dem Frühstück bevorzugt. Hintergründe sind die bessere Aufnahme des Wirkstoffs auf nüchternen Magen sowie – wie bei Kortison – die potenziell geringere Beeinflussung des TSH-Spiegels durch die negative Rückkopplung an der Hypophyse. Falls Patienten jedoch über Schlappheit klagen, kann eine abendliche Gabe von Vorteil sein: Hier wird laut neuesten Untersuchungen die nächtliche TSH-Spitze gekappt, die T3- und T4-Werte sind erhöht und der Patient fühlt sich besser.[7]

Magen-Darm-Mittel

Die Säureproduktion im Magen-Darm-Trakt beginnt in den frühen Abendstunden zu steigen, erreicht spät abends ein Maximum und fällt im Laufe des Morgens wieder ab. Aus diesem Grund liegt eine abendliche Gabe säureblockender Mittel nahe. Im Falle der Protonenpumpenhemmer (PPI) ist dies jedoch nicht der Fall. Untersuchungen mit Omeprazol und Lansoprazol haben gezeigt, dass eine morgendliche Gabe die Maximalkonzentration erhöht und so die Hemmung der Säureproduktion verstärkt wird. Auch das 24-Stunden-Profil des intragastralen pH-Wertes fällt bei morgendlicher Gabe positiver aus. Grund dafür ist, dass nicht nur, wie erwähnt, die Maximalkonzentration steigt, sondern die Bioverfügbarkeit erhöht wird – also wie viel Wirkstoff überhaupt im Körper ankommt. Verantwortlich hierfür ist neben der besseren Aufnahme der PPIs am Morgen auch die Tatsache, dass aufgrund der höheren Säureproduktion bei abendlicher Gabe vermutlich mehr Wirkstoff zerstört wird und dies zusätzlich die Bioverfügbarkeit erniedrigt.[5]

Günstige Tages- und Nachtzeiten für die Gabe von Arzneimitteln

Arzneimittel	Indikation	Empfohlener Einnahmezeitpunkt
Prednison, Prednisolon	Asthma	2/3 der Dosis morgens
Theophyllin (Retardpräparate)		2/3 der Dosis abends
Salbutamol		1/3 der Dosis morgens
Acetylsalicylsäure	rheumatoide Erkrankungen	abendliche Gabe besser verträglich
Hydrocortison	M. Addison	2/3 der Dosis am Morgen
Dexamethason	Hemmtest	Gabe gegen 23:00 Uhr
Standardheparin	Antikoagulation	s.c.-Injektionen jeweils um 4:00 und 16:00 Uhr sehr effektiv
niedermolekulares Heparin		Wirkung unabhängig von der Zeit
Propranolol	Angina Pectoris	Einmalgabe gegen 8:00 Uhr empfohlen
Diltiazem	Prinzmetal-Angina	morgendliche Gabe empfohlen
Hepatitis-B-Impfstoff	Impfung	Impfung am Nachmittag wirksamer

Analgetika – Antirheumatika

Die Magendurchblutung ist morgens erhöht – so führt eine morgendliche Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) dazu, dass die Resorption und die Maximalkonzentration erhöht sind. Wie in Studien belegt, zeigte sich im Gegensatz zu einer abendlichen Gabe von retardierten Präparaten (Indometacin und Ketoprofen) eine Erhöhung der Nebenwirkungsrate (gastrointestinal sowie zentralnervös). Die Rate der Studienabbrecher war ebenfalls um das Zwei- bis Dreifache erhöht.[2] Wenn möglich, sollte die Einnahme also entsprechend angepasst werden, jedoch immer das patientenindividuelle Schmerzempfinden mit einbezogen werden. Wenn beispielsweise abendliche Symptome vorherrschen, kann eine Gabe gegen 13 Uhr optimal sein. Bei einer morgendlichen oder konstanten Symptomatik mit Entzündungskomponente ist eine abendliche Gabe zu bevorzugen.[2] Metamizol zeigt seine beste Wirkung nach morgendlicher Verabreichung.[4] ■

FAZIT

Chronotherapie gewährleistet nicht nur, dass die richtige Menge der richtigen Substanz an das richtige Zielorgan gelangt, sondern dass dies auch zur richtigen Zeit geschieht.[5] Damit werden sowohl Nebenwirkungen vermieden als auch die Wirkung verbessert.[2] Ein möglichst konstanter 24-Stunden-Wirkspiegel (Steady State) muss nicht immer vorteilhaft für die Dauertherapie sein. Ein auf die Chronopathologie angepasster Spiegel kann effektiver sein.[5]

Literatur:

1. Bechtold DA, Gibbs JE, Loudon AS: Circadian dysfunction in disease, Review. Trends Pharmacol Sci 2010; 31: 191-8.
2. Levi F, Schibler U: Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2007; 47: 593-628.
3. Paschos GK, Baggs JE, Hogenesch JB, et al.: The role of clock genes in pharmacology. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2010; 50: 187-214.
4. Koch HJ, Raschka C: Grundlagen und praktische Anwendung der Chronopharmakologie. Hessisches Ärzteblatt 2/2002.
5. Lemmer B: Zirkadiane Rhythmen und klinische Pharmakologie. Internist 2004; 45: 1006-20.
6. Dallmann R, Brown SA, Gachon F: Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2014; 54: 339-61.
7. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, et al.: Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. Arch Intern Med 2010; 170: 1996-2003.
8. Wallace A, Chinn D, Rubin G: Taking simvastatin in the morning compared with the evening: randomised controlled trial. BMJ 2003; 327: 788.
9. Chronopharmakologie: Therapie im Takt der inneren Uhr 13/2013. http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=45785
10. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al.: Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. J Hypertens 2002; 20: 2183–9.

CHOOSING WISELY: **IM PRAXISALLTAG**

Bitte beachten!

Wie lassen sich überflüssige diagnostische und therapeutische Maßnahmen in der Orthopädie vermeiden? Wir haben dazu die Top-5-Empfehlungen für Sie ausgewählt.

Alle Angaben basieren wieder auf einer weitgehend wörtlichen Übersetzung von Originaltexten der US-amerikanischen Initiative „Choosing wisely“:

1. **Verordnen Sie keine Einlagen bei symmetrischem Senk- oder Hohlfuß bei beschwerdefreien Patienten!**
   - Ein symmetrisch angelegter Senk- oder Hohlfuß kommt häufig vor und ist meist asymptomatisch.
   - Das Vorliegen eines Hohlfußes bietet zudem keine Möglichkeit für externe Unterstützung und es gibt keinen Nutzennachweis für irgendeine Unterstützung bei Patienten mit asymptomatischem Senk- oder Hohlfuß.

2. **Vermeiden Sie Bildgebung (einfaches Röntgen, CT, MRT oder andere Verfahren) des Rückens innerhalb der ersten sechs Wochen bei unspezifischen, akuten LWS-Beschwerden ohne Red Flags (Warnsymptome)!**
   - Die Bildgebung der Wirbelsäule ist bei akuten LWS-Beschwerden in der frühen Phase der Beschwerden überflüssig.
   - Red Flags können eine frühzeitige Bildgebung der Wirbelsäule erforderlich machen. Dazu gehören neurologische Defizite wie Muskelschwäche oder Parästhesien, Störungen der Mastdarm- oder Blasen-Funktion, Fieber, Krebserkrankungen oder intravenöser Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte, Immunsuppression, Steroidtherapie, Osteoporose oder eine Progression der Symptome.

3. **Bei Vorliegen einer Plantarfasziitis beziehungsweise von Fersenschmerzen bei Berufstätigen, die am Arbeitsplatz stehen oder viel gehen müssen, sollten Röntgenbilder nicht routinemäßig angefordert werden!**
   - Nachdem die Diagnose einer Plantarfasziitis in den meisten Fällen unproblematisch im Zusammenhang mit einer beruflichen Belastung und durch die körperliche Untersuchung festgestellt werden kann, sind routinemäßige Röntgenbilder nicht sinnvoll. Ausnahmen sind Patienten mit Verdacht auf ernstliche medizinische Probleme wie Fraktur oder eine Infektion.
   - Eine über sechs Monate konsequent durchgeführte konservative Therapie führt in bis zu 97 Prozent der Fälle zur Heilung. Dagegen hat operatives Vorgehen eine sehr viel geringere Erfolgsrate und birgt zudem postoperative Komplikationsrisiken.

4. **Empfehlen Sie keine Kniearthroskopie als Initialmaßnahme bei degenerativen Meniskusschäden und fehlenden mechanisch bedingten Symptomen!**
   - Degenerative Meniskuseinrisse können auf nicht operative Behandlungen wie Bewegungsübungen zur Verbesserung der Muskelstärke, Ausdauer und Beweglichkeit ansprechen. Andere Behandlungsoptionen beinhalten Schmerzmittel, antiinflammatorische Medikation, Reduzierung der Belastung oder Steroidinjektionen.
   - Wenn mechanisch bedingte Beschwerden wie Bewegungsblockade, schmerzbegleitete Geräusche oder wiederholtes Anschwellen vorliegen oder bei fehlender Schmerzlinderung nach Ausschöpfen konservativer Maßnahmen kann eine Arthroskopie notwendig werden. Wenn zusätzlich eine ausgeprägte Arthrose vorliegt, sollten andere operative Optionen diskutiert werden.

5. **Verwenden Sie kein Glucosamin oder Chondroitinsulfat, um Patienten mit symptomatischer Kniearthrose zu behandeln!**
   - Weder Glucosamin noch Chondroitinsulfat führen bei Patienten mit Gonarthrose zu einer Beschwerdelinderung.

DR. MED. JOACHIM SEFFRIN

Auf der Website der US-amerikanischen Initiative „Choosing wisely“ finden Sie weitere Beispiele von zwecklosen und teilweise sogar gefährlichen Maßnahmen – geordnet nach Fachgebieten, Testverfahren und Beschwerden.

kvh.link/1701008

INTERNET

LESERBRIEF ZU EINEM BEITRAG AUS KVH AKTUELL 3/2016

Lipidtherapie: Der G-BA springt über seinen Schatten!

Jürgen Bausch beschreibt und begrüßt den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu den Proprotein-Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9-monoklonalen Antikörpern (PCSK9-Antikörpern). Er stellt zwar korrekt dar, dass ein Nutzen hinsichtlich einer Senkung von kardiovaskulären Ereignissen und Sterblichkeit noch nicht gezeigt werden konnte – wobei das Wörtchen „noch" ein wenig verräterisch daherkommt, suggeriert es doch, dass es einen solchen Nutzennachweis noch geben werde. Allerdings gibt es de facto bislang keinen Nachweis, dass diese neue und sehr teure Substanzgruppe außer Lipidkosmetik einen Nutzen hat. Untersuchungen von Sekundärdaten aus Studien mit bis zu 78 Wochen Dauer erbrachten keine Vorteile gegenüber einer hoch dosierten Behandlung mit anderen Lipidsenkern (Statinen, Ezetimib). Valide Studien zur notwendigen Langzeitverträglichkeit der Antikörper-Therapien fehlen ebenfalls. Aussagekräftige Studienergebnisse werden nicht vor 2018 erwartet.[1] Man könnte nun zugestehen, dass ein solcher Nutzennachweis auch für die Lipidapherese bei Menschen mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie fehlt. Weil diese Erbkrankheit so selten ist, wird es möglicherweise nie genug Daten geben, um einen Nachweis aus randomisierten Studien zu erbringen. In dieser Situation werden Betroffene möglicherweise froh sein, wenn es eine medikamentöse Alternative zur invasiven Lipidapherese gibt. Was aber die G-BA-Beschlüsse vom 9.2. beziehungsweise 26.4.2016 unseres Erachtens zum Skandal macht, ist die Tatsache, dass hier nicht nur für eine kleine Gruppe Betroffener eine Art Schlupfloch geschaffen, sondern stattdessen ein Scheunentor sperrangelweit geöffnet wurde: Die PCSK9-Antikörper dürfen eben nicht nur bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, sondern auch bei nichtfamiliärer und gemischter Dyslipidämie verordnet werden. Voraussetzung: „Trotz diätetischer und medikamentöser Therapie mit Statinen konnte das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden." Explizit werden gesicherte vaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Nieren- und Herzinsuffizienz als Indikationen genannt. Die Berechtigung zur Verordnung wurde auf Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen und Lipidambulanzen eingeschränkt. Mit diesem Beschluss wurden a) die Indikationen trotz fehlender Belege massiv ausgeweitet und b) wurde der Bock zum Gärtner gemacht. Die Vorgabe einer ungenügenden Senkung des LDL-Cholesterins reflektiert eine von Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und DEGAM in etlichen Stellungnahmen und Sondervoten kritisierte[2] Strategie in der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen: Bislang konnte weltweit in keiner Interventionsstudie der Nutzen einer nach LDL-Titration gesteuerten Lipid-senkenden Behandlung nachgewiesen werden.[3] Auch in Alltags-Kohorten von KHK-Patienten konnte bislang kein Nutzen für eine LDL-Senkung unter 70 mg/dl festgestellt werden. Dass nun mit Kardiologen, Diabetologen, Endokrinologen und Lipidambulanzen ausgerechnet diejenigen Fachgesellschaften zur Verordnung der PCSK9-Antikörper autorisiert werden sollen, die sich für eine Strategie der LDL-Dosis-Titration aussprechen, lässt eine ungute Entwicklung befürchten. Es könnte zu einem unkritischen Einsatz einer Sub-

stanzgruppe kommen, deren mögliche Schadeffekte nicht abzusehen sind. Zum Beispiel wissen wir nicht, was eine massive Senkung des für die Synthese vieler Hormone als Basis dienenden Serum-Cholesterins für unerwünschte Wirkungen etwa durch Immunmodulation haben könnte. Hinzu kommt die ausgesprochen prekäre Abhängigkeit der genannten Fachgesellschaften von der Pharmaindustrie. So bezieht die ESC (European Society of Cardiology) als maßgeblicher europäischer Leitlinienproduzent über 80 Prozent ihrer Einnahmen von der Industrie. Belege für eine bessere Informiertheit der genannten Spezialisten-Gruppen im Vergleich zu Hausärzten fehlen dagegen völlig. Dass nun Jürgen Bausch den G-BA-Beschluss klug nennt, lässt sich aus wissenschaftlicher Sicht kaum erklären. Man kann nur hoffen, dass bei seiner Haltung persönliche Interessenkonflikte keine Rolle spielen. ■

DR. GÜNTHER EGIDI, BREMEN
DR. UWE POPERT, KASSEL

Literatur:

1. McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. J Manag Care Spec Pharm., 2016; 22: 641-653q.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK – Langfassung. http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf; DOI: 10.6101/AZQ/000041
3. Leibowitz M, Karpati T, Cohen-Stavi CJ, et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Levels and Major Adverse Cardiac Events in Patients With Stable Ischemic Heart Disease Taking Statin Treatment. JAMA Intern Med. August 2016.

Stellungnahme

Die beiden neuen Antikörper (PCSK9-Inhibitoren), die zusammen mit Statinen als Lipidsenker von der EMA und der FDA zugelassen wurden, hätten ohne eine Intervention des G-BA (zusammen mit den Herstellern und dem Spitzenverband der Krankenkassen) in Deutschland nach Abschluss des AMNOG-Prozesses auch für „Problemfälle“ nicht zur Verfügung gestanden. Denn es fehlt der Nutzenbeleg zur Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen. Darüber habe ich berichtet, ohne für dieses Prozedere verantwortlich zu sein. Die dabei bezogenen Prügel der beiden Leserbrief-Autoren, denen offenbar die ganze Richtung nicht passt, muss ich ertragen, obwohl die Herren genau genommen den Sack geschlagen haben, aber den Esel meinten. Immerhin muss ich noch dankbar sein, denn bei den Persern wurde dem Überbringer schlechter Nachrichten gleich der Kopf abgeschlagen. Für die persönlichen Unterstellungen sind jedoch keine evidenzbasierten Belege vorgebracht worden. Ein auffälliger Befund, wo sich doch beide Autoren als ausgewiesene Experten und absolut linientreue Exegeten der evidenzbasierten Medizin ausschließlich das Bewerten von Fakten auf ihre Fahne geschrieben haben. Über diese ironische Anmerkung hinaus gestatte ich mir allerdings den Hinweis, dass das persönliche Verunglimpfen von Meinungsabweichlern derzeit in Politik und Gesellschaft einen bedrohlichen Umfang entwickelt hat. Das Verfolgen von Häretikern durch Fanatiker zieht sich durch die Geschichte des Abendlandes mit immer gleichem Ergebnis: Unfreiheit und Ungleichheit. Genau diese Entwicklung wollen wir alle nicht. ■

DR. JÜRGEN BAUSCH, BAD SODEN-SALMÜNSTER

Kaum einschätzbare Gefahren

Diesmal analysieren wir die Therapie eines männlichen Patienten, 74 Jahre, mit folgenden Diagnosen: Herzinsuffizienz NYHA III, EF 40 Prozent, koronare Dreigefäßerkrankung, Herzschrittmacherträger, Angina Pectoris, Carotisstenose beidseits, Zustand nach ACVB, nach PRIND, Vorhofflimmern, nach Vorhofflattern, orale Antikoagulation mit NOAK, Hypertonie, Schlaf-Apnoe-Syndrom, Adipositas BMI > 35, Diabetes mellitus Typ II, Fettstoffwechselstörung und Niereninsuffizienz.

MEDIKATION	
Levemir IU	0-0-0-30
NovoRapid IU	10-10-20-0
Atorvastatin 40 mg	0-0-1-0
Duodart 0,5/0.4 mg	1-0-0-0
Exforge HTC10/320/25 mg	1-0-0
Jardiance 10 mg	1-0-0-0
Metformin 500 mg	0-0-0-1
Eplerenon 25 mg	1-0-0 (neu)
Ivabradin 5 mg	1-0-1 (neu)
Molsidomin 8 mg ret	1-0-1-0
Naftilong 200 mg	1-1-1-0
Ranexa 750 mg	1-0-1-0
Renatriol 0,25 ug	1-0-0-0 nicht täglich
Torem 10 mg	1-1-0-0
Xarelto	1-0-0
Nitrospray	bei Bedarf

Ein kritischer Blick

Kein Pharmakologe der Welt kann alle potenziellen Interaktionen dieser großen Anzahl verwendeter Wirkstoffe einschätzen. Es wäre dringend erforderlich, die Substanzen drastisch zu reduzieren: Levemir (Insulin Detemir) und NovoRapid (Insulin Aspart) sind beides Kunstinsuline, deren behaupteter Nutzen weiter umstritten ist. Im Gegensatz zu Simvastatin und Pravastatin hat Atorvastatin nicht die gleiche gute Datenlage für die gewünschten Effekte. Duodart enthält Dutasterid, einen 5-Alpha-Reduktasehemmer, sowie Tamsulosin für die Therapie der gutartigen Prostatahyperplasie. 5-Alpha-Reduktasehemmer haben eine ganze Reihe bedenklicher potenzieller Nebenwirkungen. Dazu gehört besonders ein erhöhtes Risiko für das Auftreten aggressiver Prostatatumoren. Außerdem treten häufiger sexuelle Störungen wie verminderte Libido und Impotenz auf. Zudem liegen seit einiger Zeit Risikosignale vor, dass diese Wirkstoffgruppe mit erhöhter Suizidalität in Verbindung zu bringen ist. Amlodipin ist bei Herzinsuffizienz prinzipiell einsetzbar, aber nicht erste Wahl zur Blutdrucksenkung. Ein AT1-Blocker sollte nur bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern eingesetzt werden. Eine Gleichwertigkeit gegenüber ACE-Hemmern ist bei Herzinsuffizienz nach unserer Kenntnis nicht belegt. Jardiance (Empagliflozin) kann die Wirkung von Insulin verstärken und ist möglicherweise zusätzlich wirksam bei Herzinsuffizienz. Das Ausmaß der Niereninsuffizienz ist uns nicht bekannt, sollte aber zur Prüfung von Nutzen und Risiko des Einsatzes von Empagliflozin und Metformin führen. Metformin ist neben den beiden Insulinen und Empagliflozin der vierte Blutzuckersenker! Eplerenon ist für die Behandlung der Herzinsuffizienz bei einer Auswurffraktion (EF) ≤ 30 Prozent und NYHA II zugelassen (obiger Patient 40 Prozent, NYHA III). Unklar ist, warum nicht das bewährtere Spironolacton (Einsatz bei Auswurffraktion ≤ 35 Prozent und NYHA III–IV) eingesetzt wird. Molsidomin kann die Häufigkeit der Angina-Pectoris-Anfälle reduzieren, sollte aber bei anhaltender Symptomfreiheit wieder abgesetzt werden. Ivabradin ist zur Behandlung der Angina Pectoris und bei Herzinsuffizienz mit Herzfrequenz über 75/min zusätzlich oder alternativ zu Betablockern zugelassen. Wie Molsidomin hat Ivabradin vermutlich keinen Einfluss auf die Prognose. Ranexa (Ranolazin) ist zur Behandlung der stabilen Angina Pectoris zugelassen. Sein Einsatz hier ist unklar. Der Nutzen von Naftilong (Naftidrofuryl) gilt als umstritten (arznei-telegramm 5/10), wird aber in der Leitlinie pAVK trotz dürftiger Studienlage empfohlen. Renatriol (Calcitriol) wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse und Hypoparathyreoidismus eingesetzt. Die Indikation geht aus den genannten Diagnosen nicht hervor. Torasemid wird für die diuretische Behandlung eingesetzt. Xarelto (Rivaroxaban) wird zur Antikoagulation verwandt. Unklar ist, warum nicht der Standardwirkstoff Phenprocoumon verwendet wird. Die Liste der Medikamente sollte in jedem Fall gemeinsam mit dem Patienten durchgegangen werden, mit dem Ziel, verzichtbare Mittel abzusetzen. ■

Literatur:

1. Arzneimittel-Datenbank des arznei-telegramms

RICHTIGSTELLUNG

Verordnungsänderung bei kortisonhaltigen Nasensprays

In unserer letzten KVH-aktuell-Ausgabe 4/2016 vom Dezember 2016 hatten wir zu den topischen nasalen Glukokortikoiden noch die alten leistungsrechtlichen Bedingungen dargestellt. Diese stehen allerdings im Widerspruch zu den aktuellen gesetzlichen Vorgaben:

Mometason und Fluticason gibt es seit dem 1. Oktober 2016 für die nasale Applikation ohne Rezept. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) werden Glukokortikoide als effektivste Substanzen bei allergischer Rhinitis genannt. Die nasalen Kortikoide Mometason und Fluticason folgen dem Wirkstoff Beclometason, der bereits seit Jahren als Nasenspray frei verkäuflich ist. Bislang war lediglich Beclometason rezeptfrei in der Apotheke erhältlich (seit 1997). Zur intranasalen Anwendung war das Dipropionsäuresalz in Packungsgrößen bis 5,5 mg für Kinder ab dem vollendeten zwölften Lebensjahr von der Verschreibungspflicht ausgenommen. Die Indikation umfasste die Kurzzeitbehandlung der saisonalen allergischen Rhinitis. Der Bundesrat stimmte daher zu, zwei weitere Kortikoide in bestimmten Grenzen aus der Verschreibungspflicht zu entlassen. Er folgte damit der Empfehlung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht. Somit können erwachsene Patienten auch Mometason und Fluticason „zur intranasalen Anwendung zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis“ ohne ärztliche Verordnung in der Apotheke bekommen. Die Voraussetzung dafür ist, dass die „Erstdiagnose einer saisonalen allergischen Rhinitis durch den behandelnden Arzt“ erfolgte. Welche Änderungen ergeben sich daraus für die Verordnungsfähigkeit dieser Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV)?

- Alle Glukokortikoid-Nasensprays, unabhängig, ob apotheken- oder verschreibungspflichtig, können bei der Indikation saisonale allergische Rhinitis des Erwachsenen nicht mehr zulasten der GKV verordnet werden.
- Für Patienten bis zum 18. Geburtstag können die verschreibungspflichtigen nasalen Glukokortikoide bei der saisonalen allergischen Rhinitis weiterhin zulasten der GKV verordnet werden.
- Bei der nicht saisonalen allergischen Rhinitis können die verschreibungspflichtigen nasalen Glukokortikoide für alle Patienten zulasten der GKV verordnet werden.
- Eine Verordnung der verschreibungspflichtigen nasalen Glukokortikoide zulasten der GKV ist auch bei der Diagnose Polyposis Nasi möglich.
- Für die Behandlung der Sinusitis sind nasale Glukokortikoide nicht zugelassen (und damit nicht verordnungsfähig in der GKV). ■

Klaus Hollmann

Übersicht topische nasale Glukokortikoide (nach Umsatz 2015)

ATC3*	Produkt	Substanzen
R01A Rhinologika, topisch	MometaHexal	Mometason
	Nasonex	Mometason
	Mometasonfuroat-ratiopharm	Mometason
	Budes Nase	Budesonid
	Avamys	Fluticason furoat
	Aquacort	Budesonid
	Dymista Nase	Fluticason + Azelastin
	Beclometason-ratiopharm nasal	Beclometason
	Syntaris	Flunisolid

*Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code

Quelle:
Insight health

Übersicht topische nasale Glukokortikoide (nach Umsatz 2015)

ATC3*	Produkt	Substanzen
	Mometason furoat Cipla	Mometason
	Flutica Teva TVA	Fluticason
	Rhinisan	Triamcinolon
	Mometason furoat ABZ	Mometason
	Beclorhinol	Beclometason (apothekenpflichtig)
	Mometasonfuroat 1 A Pharma Nase	Mometason
	Budesonid 1A Pharma	Budesonid
	Flutide	Fluticason
	Budesonid Acis Nase	Budesonid
	Dexa Siozwo	Dexamethason
	Beclomet OR	Beclometason (apothekenpflichtig)
	Solupen	Dexamethason
	Beclometason CT	Beclometason
	Pulmicort Topinasal	Budesonid

Quelle:
Insight health

*Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code

KLAUS HOLLMANN

Wenn Sie diese Ausgabe von KVH aktuell auch auf Ihrem Smartphone oder Tablet lesen möchten, scannen Sie einfach den QR-Code. Sie kommen damit auf unsere Homepage **kvhessen.de**.

kvh.link/1701009

INTERNET

IMPRESSUM

Herausgeber und verantwortlich für die Inhalte:
Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Europa-Allee 90, 60486 Frankfurt am Main
petra.bendrich@kvhessen.de | Tel.: 069 24741-6988 | www.kvhessen.de

Redaktionsstab:
Dr. med. Joachim Fessler (verantw.), Dr. med. Christian Albrecht, Petra Bendrich, Dr. med. Klaus Ehrenthal, Dr. med. Margareta Frank-Doss, Klaus Hollmann, Dr. med. Günter Hopf, Dr. med. Wolfgang LangHeinrich, Dr. med. Alexander Liesenfeld, Dr. med. Uwe Popert, Karl Matthias Roth, Dr. med. Joachim Seffrin, Dr. med. Gert Vetter, Dr. med. Michael Viapiano

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

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

Verlag:
wdv Gesellschaft für Medien mbH & Co. OHG, Siemensstraße 6, 61352 Bad Homburg. Objektleitung: Karin Oettel; Redaktionskoordination: Dr. med. Detlef v. Meien-Vogeler; freie Mitarbeit: Dr. phil. nat. Andreas Häckel; Gestaltung: Steffen Klein, Udo Schankat; Bildredaktion: Corinna Gab; Herstellung: Dieter Kempiak; Vertrieb: Brigitte Hoemberg

Bildnachweise: Getty Images/iStockphoto/jossdim (1); wdv/Oana Szekely (2); Getty Images/iStockphoto/Lesia_G/Mededee/Neokryuger (4–15); Getty Images/iStockphoto/Alex Doubovitsky; Fotolia/Leigh Prather/merion_merion (16–19); Getty Images/iStockphoto/IvanMikhaylov (20–21); Getty Images/iStockphoto/Supirloko89 (24); Fotolia/creativesunday (27–28); Getty Images/iStockphoto/Ponkrit (34–35); Getty Images/iStockphoto/Andrzej (40); Getty Images/iStockphoto/MrsWilkins (U3).

Redaktionsschluss: 13. März 2017

PATIENTENINFORMATION

RESTLESS-LEGS-SYNDROM

Was kann ich gegen unruhige Beine tun?

Liebe Patientin, lieber Patient,

sobald Sie sich entspannen oder schlafen gehen, haben Sie das Gefühl, Ihre Beine ständig bewegen zu müssen. Es „kribbelt" oder „zieht" stark. Sie können kaum schlafen und fühlen sich deshalb oft erschöpft. Dies sind Hinweise auf ein sogenanntes Restless-Legs-Syndrom (RLS). Hier erfahren Sie mehr über diese häufige Erkrankung, ihre Behandlung und was Sie selbst dagegen tun können.

Die Erkrankung

Das „Syndrom der ruhelosen Beine" wird in der Fachsprache als Restless-Legs-Syndrom bezeichnet. Laut Schätzungen sind 3 bis 10 von 100 Menschen daran erkrankt, Frauen häufiger als Männer. Auch bei Kindern kann das Syndrom vorkommen. Kennzeichnend für die Erkrankung sind:

- ein unkontrollierbarer Bewegungsdrang der Beine. Dazu kommt meist ein unangenehmes Gefühl, etwa ein Stechen, bis hin zu Krämpfen oder Schmerzen. Der Bewegungsdrang kann aber auch ohne diese Empfindungen auftreten. Manchmal sind außer den Beinen die Arme oder andere Regionen betroffen.
- Der Bewegungsdrang und die unangenehmen Empfindungen beginnen oder verstärken sich, sobald Sie sich ausruhen, besonders, wenn Sie sitzen oder liegen.
- Der Bewegungsdrang und die unangenehmen Gefühle bessern sich, wenn Sie in Bewegung sind, zum Beispiel beim Laufen oder Dehnen.
- Abends oder nachts sind die Beschwerden schlimmer als tagsüber. Nicht selten treten sie nur am Abend oder in der Nacht auf.

Betroffene können häufig nicht schlafen und wandern in der Nacht herum. Tagsüber sind sie dann oft übermüdet und angespannt. Wenn die Erkrankung länger dauert, können die Beschwerden auch bei Ruhepausen am Tag auftreten. Eine lange Autofahrt, Konferenzen oder ein Kinobesuch werden so manchmal unmöglich.

Ursachen

Ein Restless-Legs-Syndrom kann verschiedene Ursachen haben:

- fortgeschrittene Nierenschwäche
- Nervenschädigungen (Polyneuropathie)
- Eisenmangel
- Schwangerschaft
- Einnahme bestimmter Medikamente, zum Beispiel Arzneimittel gegen Depression oder Übelkeit

Treten die Beschwerden erstmals in der Schwangerschaft auf, verschwinden sie nach der Entbindung normalerweise von selbst. Oft lässt sich keine Ursache für das Restless-Legs-Syndrom finden. In mehr als der Hälfte dieser Fälle sind auch leibliche Verwandte des Erkrankten davon betroffen.

Untersuchungen

In der Regel reichen ein Gespräch und eine körperliche Untersuchung aus, um ein Restless-Legs-Syndrom festzustellen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um den Eisenhaushalt und die Nierenfunktion zu kontrollieren. In unklaren Fällen kann es sein, dass der Arzt eine Untersuchung in einem Schlaflabor oder einen kleinen Test – eine einmalige Gabe eines Medikaments – durchführen lässt. Dies kann den Verdacht bestätigen.

Verantwortlich für den Inhalt:

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) im Auftrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der Bundesärztekammer (BÄK)

www.patinfo.org
www.aezq.de

PATIENTENINFORMATION

RESTLESS-LEGS-SYNDROM

Behandlung

Ist die Ursache Ihrer unruhigen Beine bekannt, wird diese gezielt behandelt: bei einem Eisenmangel zum Beispiel durch die Einnahme von Eisentabletten. Wenn nicht klar ist, woher das Restless-Legs-Syndrom kommt, können verschiedene Medikamente eingesetzt werden. Die Medikamente L-Dopa sowie die sogenannten Dopaminagonisten sind zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms gut untersucht. Diese Mittel sorgen dafür, dass Dopamin – ein Nervenbotenstoff – im Gehirn ersetzt wird. Aussagekräftige Studien belegen, dass sie manchmal Beschwerden lindern können. Allerdings haben sie häufig unerwünschte Wirkungen, vor allem Übelkeit und Schlafstörungen. Eine wichtige Nebenwirkung ist, wenn sich die Beschwerden während der Behandlung sogar verstärken. In der Fachsprache heißt das Augmentation. Gehen Sie deshalb regelmäßig zu Ihrem Arzt und berichten Sie ihm, wenn sich Ihre Beschwerden verändern. Etwa jeder fünfte Betroffene bricht die Behandlung mit Dopaminagonisten ab, weil sie zu starke unerwünschte Wirkungen haben oder nicht wirken. Die Einnahme von Arzneimitteln hängt davon ab, wie stark Sie unter Ihren Beschwerden leiden und ob Sie die Mittel vertragen.

Was Sie selbst tun können

Was am besten gegen die unruhigen Beine hilft, ist von Mensch zu Mensch verschieden. Die folgenden Tipps beruhen auf Erfahrungen von Betroffenen:

- Achten Sie auf eine ausreichende Eisenzufuhr in Ihrer Ernährung. Vitamin C fördert die Eisenaufnahme.
- Wechselduschen, Fußbäder, kalte oder warme Wickel, Massieren, Bürsten der Beine oder Gymnastikübungen und Dehnen können helfen.
- Vermeiden Sie möglichst schon einige Stunden vor dem Schlafengehen: schwere körperliche Arbeit, Stress, Nikotin, Alkohol und Getränke, die Koffein enthalten, zum Beispiel Kaffee oder schwarzen Tee.
- Ein Mittagsschlaf kann dazu führen, dass Sie nachts schlechter schlafen. Vielleicht verzichten Sie deshalb lieber darauf.
- Statt eines reichhaltigen Abendessens hilft möglicherweise ein kleiner Imbiss oder ein Getränk vor dem Zubettgehen, zum Beispiel ein heißer Kakao.
- Versuchen Sie, nicht direkt im Anschluss an Ihre täglichen Aufgaben schlafen zu gehen. Bereiten Sie sich langsam darauf vor, etwa durch ein warmes Bad.
- Halten Sie möglichst feste Schlafenszeiten ein.
- Es kann helfen, wenn Sie Ihr Schlafzimmer möglichst gemütlich gestalten. Es ist eher ungünstig, wenn Sie es zum Beispiel auch als Arbeitszimmer nutzen.
- Tauschen Sie sich mit anderen aus, zum Beispiel in einer Selbsthilfegruppe. Haben Sie keine Scheu, über Ihre Beschwerden zu reden.

Auf einen Blick: Restless-Legs-Syndrom

- Das „Syndrom der ruhelosen Beine“ ist eine häufige Erkrankung: Bis zu 10 von 100 Menschen sind betroffen.
- Typische Anzeichen können sein: Bewegungsdrang der Beine, Ziehen, Stechen oder Schmerzen in den Beinen.
- Oft findet sich keine Ursache für das Restless-Legs-Syndrom.
- Medikamente können bei einigen Betroffenen die Beschwerden lindern: zum Beispiel L-Dopa und Dopaminagonisten.

Über diesen Kurzlink können Sie sich ein PDF der Patienteninformation „Was kann ich gegen unruhige Beine tun?“ (Restless-Legs-Syndrom) herunterladen:

kvh.link/1701010

INTERNET