

Journal Club

Weekly Briefing

Prof. Dr. med. Lars C. Huber, Prof. Dr. med. Martin Krause

Wissenschaftliche Redaktion Swiss Medical Forum

Psychotherapie

Kardiovaskuläre Risikoreduktion?

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden 636 955 Personen, die wegen Depression eine psychologische Betreuung erhielten, drei Jahre nachverfolgt. Eine Verbesserung der depressiven Symptome war assoziiert mit einer um 12% geringeren Wahrscheinlichkeit von Auftreten einer koronaren Herzkrankheit, eines Hirninfarktes oder Tod. Bei Personen <60 Jahren war diese Assoziation am deutlichsten. Führt gutes Ansprechen auf eine psychologische Therapie zu einer kardiovaskulären Risikoreduktion? Oder ist es der Lebensstil mit Rauchen und körperlicher Inaktivität, der eine bisher unbekannte kardiovaskuläre Erkrankung akzeleriert und mit schlechterem Ansprechen auf eine psychologische Therapie einhergeht? Assoziationen, keine Kausalitäten.

Eur Heart J. 2023, doi.org/10.1093/eurheartj/ehad188.
Verfasst am 3.9.23_MK, auf Hinweis von Prof. Dr. med.
Kurt Fritzsche, Freiburg/D

Hypertonie

Kontrolle mit 1×-Dosis pro Halbjahr

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt eine zentrale Rolle bei der Blutdruckregulation. Zilebesiran ist eine RNS-Sequenz, die in der Leber akkumuliert und dort die mRNS von Angiotensinogen und somit dessen Produktion hemmt. In einer Phase-I-Studie mit 107 Hypertoniepatientinnen und -patienten waren die Angiotensinogenspiegel mit einer einzelnen subkutanen Dosis von 200 mg Zilebesiran während 24 Wochen (!) unterdrückt. Über denselben Zeitraum blieb der Blutdruck systolisch um 10 mm Hg und diastolisch um 5 mm Hg gesenkt. Diese Reduktion war in der 24-Stunden-Messung tags und nachts zu verzeichnen. Es traten keine Hypotonien, Hyperkaliämien oder Verschlechterung der Nierenfunktion auf. An der Injektionsstelle beobachtete man leichte Rötungen.

N Engl J Med. 2023, doi.org/10.1056/NEJMoa2208391.
Verfasst am 2.9.8.23_MK, auf Hinweis von Prof. Dr.
med. Georg Noll, Zürich

Adipositas

Triple-Agonist noch besser?

Semaglutid aktiviert die Rezeptoren von «Glucagon-like Peptide 1» (GLP-1); Tirzepatid als dualer Agonist die von GLP-1 und «Glucose-dependent insulintropic Polypeptide» (GIP). Retatrutid wirkt agonistisch an drei Rezeptoren: GLP-1, GIP und Glucagon. Die klinische Wirkung wurde bei Personen mit Typ-2-Diabetes geprüft [1]. Mit 8 mg Retatrutid subkutan 1×/Woche wurde nach 24 Wochen eine HbA_{1c}-Reduktion von 2% erreicht, die Gewichtsreduktion betrug 16,5%. Auch adipöse Personen ohne Diabetes wurden getestet [2]. Nach 48 Wochen (gleiche Dosis 8 mg) betrug der Gewichtsverlust >20%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Nausea und Stuhlnunregelmäßigkeiten. Beide Phase-II-Studien sind Firmen-gesponsert und stammen von derselben Autorschaft.

1 Lancet. 2023, doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01053-X.
2 N Engl J Med. 2023, doi.org/10.1056/NEJMoa2301972.
Verfasst am 3.9.23_MK, auf Hinweis von Prof. Dr. med.
Michael Brändle, St. Gallen

CME

Wie Polypharmazie vermeiden

- Polypharmazie bezeichnet die gleichzeitige Verschreibung von zahlreichen verschiedenen Medikamenten. Aktuell wird der Begriff bei fünf oder mehr Medikamenten verwendet.
- Polypharmazie impliziert, dass Medikamente ohne gesicherte Indikation verschrieben sind, nicht mehr notwendig sind und Interaktionen zu wenig beachtet werden.
- Es ist wichtig zu wissen, dass Polypharmazie auch adäquat und gerechtfertigt sein kann.
- Polypharmazie sollte vermieden werden. Vor jeder Medikamentenverschreibung

haben Ärztinnen und Ärzte die Pflicht, die Medikamente ihrer Patientinnen und Patienten vorgängig zu überprüfen. Sie müssen sich sicher sein, dass die zusätzlichen Medikamente in der verschriebenen Dosis gerechtfertigt sind.

- Es ist darauf zu achten, dass Nebenwirkungen (NW) nicht mit neuen Medikamenten behandelt werden. NW verursachende Substanzen reduzieren, stoppen oder auswechseln!
- Polypharmazie ist bei älteren Menschen häufig. Sie ist assoziiert mit erhöhtem Risiko für Stürze, Hüftfrakturen, Kognitionseinschränkung sowie mit erhöhter Morbidität und häufigeren Hospitalisationen.
- Es ist gut investierte Zeit, die Medikamentenliste jeder Patientin und jedes Patienten häufig mit Sorgfalt zu überprüfen, anzupassen und wenn möglich zu

reduzieren. Es ist sehr sinnvoll, dies mit der Patientin oder dem Patienten zusammen zu machen.

- Besteht für jede Verschreibung eine aktuelle Indikation? Gibt es NW, die auf Dosisfehlern oder Interaktionen beruhen? Ist jedes Medikament im Einklang mit sinnvoller Prävention, mit der Lebenserwartung und mit den Therapiezielen?
- Therapie nach Richtlinien ist «best practice». Richtlinien sind aber meist nur für eine Krankheit ohne Einbezug von Multimorbidität entwickelt worden. Bei Polypharmazie ist «best practice», wenn Richtlinien-Medikamente und ihre Dosis hinterfragt werden.

BMJ. 2023, doi.org/10.1136/bmj.p1708.
StatPearls Publishing. 2023;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532953/
Verfasst am 4.9.23_MK

Eisen und Herzinsuffizienz

Substitution:
Cui bono?

Die Mechanismen, die bei herzinsuffizienten Patientinnen und Patienten zu einem Eisenmangel führen, sind vielfältig: verminderte Einnahme bei Appetitmangel, gestörte Resorption bei gastrointestinaler Stauung, Sickerblutungen unter antithrombotischer Therapie, Sequestration ins retikuloendotheliale System bei chronischer Entzündung [1]. Ist dieses Eisendefizit klinisch relevant? Und führt eine allfällige Substitution zu einer quantifizierbaren Verbesserung? Pathophysiologisch ist der Zusammenhang nachvollziehbar: Ein Eisenmangel erhöht die Empfindlichkeit von Gefässmuskulzellen auf Hypoxie, auch agiert Eisen als wichtiger Kofaktor für antioxidative Enzyme. Zudem wird die Kontraktilität von Kardiomyozyten durch tiefes Eisen negativ beeinflusst – ein Effekt, der sich unter Belastung verstärkt. In diesem Kontext haben Beobachtungsstudien suggeriert, dass ein Eisenmangel bei Herzinsuffizienz (HI) die naturgemäss bereits eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit zusätzlich reduziert. Placebokontrollierte Interventionsstudien – bisweilen mit memotechnisch einschlägigen Akronymen: IRONMAN [2] – zeigten, dass sich durch eine intravenöse Eisengabe Symptomatik und Leistungsfähigkeit verbessern sowie das Risiko für eine Hospitalisation vermindert wird.

Jetzt liegt eine neue, prominent publizierte Studie [3] mit über 3000 symptomatischen, HI-Patientinnen und -Patienten (linksventrikuläre Auswurfaktion $\leq 40\%$) und nachgewiesenem Eisenmangel (Ferritin $< 100 \mu\text{g/l}$ respektive $100\text{--}300 \mu\text{g/l}$ bei gleichzeitiger Transferinsättigung $< 20\%$) vor. Diese erhielten neben der üblichen HI-Therapie alle sechs Monate intravenöses Eisen gemäss Defizit oder Placebo. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich nach zwölf Monaten in der Mortalitätsrate, Anzahl Hospitalisationen aufgrund HI und zurückgelegten Distanz im 6-Minuten-Geh-test. Aufgrund der antizipierten Effekte auf die physische Leistungsfähigkeit ist insbesondere die marginale Zunahme von durchschnittlich 8 m gegenüber der Baseline (Placebo: 4 m) enttäuschend. Diese harten Endpunkte relativieren den Stellenwert von intravenösem Eisen in der Behandlung von HI-Patientinnen und -Patienten mit konkomitantem Eisenmangel: Die Evidenzlage spricht gegen eine routinemässige Substitution.

1 N Engl J Med. 2023, doi.org/10.1056/NEJMe2308305.
2 Lancet. 2022, doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02083-9.
3 N Engl J Med. 2023, doi.org/10.1056/NEJMoa2304968.
Verfasst am 4.9.23_HU

Diagnose Demenz



© cottonbro studio / pexels

Die Diagnose einer Demenz verschärft das Risiko einer Polypharmazie, insbesondere auch im zeitlichen Verlauf.

Implikationen für Notfallstationen
und Medikamentenliste

Knapp 7% der älteren Erwachsenen (> 65 Jahre), die auf eine Notfallstation zugewiesen werden, haben eine Demenz [1]. Unfälle und unklare Wesensveränderungen waren die häufigsten Gründe für eine notfallmässige Vorstellung – beides fand sich mehr als doppelt so häufig wie bei nicht dementen Patientinnen und Patienten. In der dementen Kohorte erfolgten signifikant häufiger Urinalanalysen (43 vs. 34%) und kraniale Computertomographien (30 vs. 17%): Bei nur bedingt aussagekräftiger Anamnese liegen die Gründe dazu auf der Hand. Ob sich die vermehrt durchgeführten diagnostischen Tests auch in einer Zunahme von pathologischen Befunden oder spezifischen Therapien zeigten (etwa Antibiotika zur Behandlung eines pathologischen Urinstatus), ist aus den Studiendaten nicht ersichtlich. Auch die Antwort auf die Frage, wo, wenn nicht auf einer Notfallstation, demente Patientinnen und Patienten mit einem akuten medizinischen Problem adäquat abgeklärt werden sollten, bleibt die Autorschaft schuldig.

Eine weitere Studie aus den USA untersuchte die Medikamentenliste rund um die Neudiagnose einer Demenz [2]. Bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden in der Demenzkohorte häufiger zentralwirksame Substanzen eingesetzt als bei nicht dementen Kontrollen (konkret: Neuroleptika, Antidepressiva, Antiepileptika, Anticholinergika). Diese Schere akzentuierte sich mit Ausnahme der Anticholinergika nach Diagnosestellung zusätzlich. Die Verschreibung für Lipidsenker und Antihypertensiva nahm nach Diagnosestellung hingegen ab – für Plättchenhemmer, Antikoagulantien und Insulin (also Medikamente mit substantiellem Risikoprofil für unerwünschte Ereignisse!) blieb sie praktisch identisch. Ein Jahr nach Neudiagnose einer Demenz umfasste die Medikamentenliste bei 75% aller Patientinnen und Patienten immer noch ≥ 5 , bei 30% sogar ≥ 10 Medikamente täglich. Insgesamt nahm die Anzahl regelmässig eingenommener Medikamente nach Diagnosestellung einer Demenz zu! Man darf annehmen: Es wird in der Schweiz kaum anders sein. Dabei könnte die Diagnose einer Demenz mit Auswirkungen auf Lebenserwartung und Alltagsfunktionen auch die Möglichkeit bieten, eine potentiell belastende Polypharmazie zu adressieren – insbesondere, wenn sich Risiken und Nutzen einer Dauermedikation zu Ungunsten der Risiken verschieben.

1 JAMA Neurol. 2023, doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.2244.
2 JAMA Intern Med. 2023, doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.3575.
Verfasst am 1.9.23_HU