Verordnungskaskade

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

heute will ich Ihnen – neben Corona-Nachrichten – wieder einige neue Studienergebnisse zeigen, die für die hausärztliche Praxis relevant sein könnten.

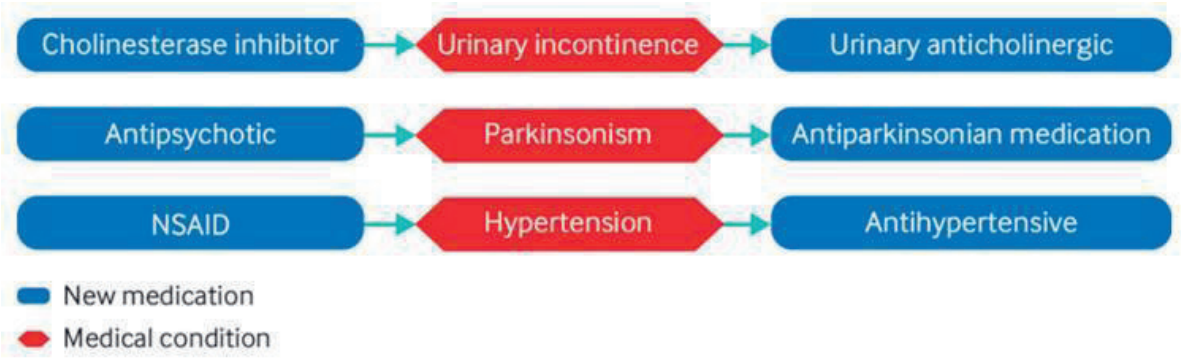
Eine ***Verordnungskaskade*** entsteht, wenn man die unerwünschte Wirkung eines kürzlich verschriebenen Arzneimittels nicht als solche erkennt, sondern als neues Problem missinterpretiert. In der Folge wird dann nicht selten ein weiteres Medikament zur Behandlung dieser Nebenwirkung verordnet. Gefährdet sind besonders ältere, oft polymedizierte Patienten.

Ein Beispiel für einen solchen Ablauf zeigten kanadische Autoren kürzlich im *BMJ*.

- Eine 71-jährige Frau, die unter einer milden Demenz leidet, erhält die Verordnung eines Cholinesterasehemmers. Nach zwei Wochen bekommt sie Durchfälle, gegen die ein Antidiarrhoikum verschrieben wird. Noch in der gleichen Woche wird sie unter dem Bild eines ausgeprägten Delirs stationär aufgenommen. In der Klinik wird das anticholinerge Durchfall-Medikament zwar abgesetzt, der ursprüngliche Cholinesterasehemmer (der für das Delir verantwortlich ist) aber belassen.

- Nachdem sich die Diarrhoen erneut einstellen, erfolgen multiple Untersuchungen ihres Gastrointestinaltrakts. Den Rest dieser Geschichte können Sie sich vorstellen.

- Weitere Beispiele einer solchen Abfolge sehen Sie in der folgenden Abbildung



* An dieser Stelle möchte ich darauf hinweisen, dass sich seit der Umbenennung der früheren DEGAM- in MMK-Benefits der Leserkreis erheblich erweitert hat, aber *nicht mehr geschlossen* ist. Das hat zur Folge, dass ***Publikationen, die nicht frei im Netz verfügbar und daher kostenpflichtig sind, auch nicht mehr als Volltext zur Verfügung gestellt werden können.***

Dies trifft auch für die hier referierte Arbeit zu (*Piggott KL, Mehta N, Wong CL, Rochon PA. Using a clinical process map to identify prescribing cascades in your patient. BMJ 2020; 368: m261*)

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Was aber als Volltext zur Verfügung steht, ist eine ***industrieunabhängige Kohortenstudie zum Thema***, die in *JAMA Internal Medicine* unter der Rubrik *„Less is more"* publiziert wurde.

Eine Gruppe von 41.086 älteren Patienten, die wegen Hypertonie neu einen Calciumantagonisten erhielten, wurden verglichen

- mit 66.494 Hochdruckpatienten und einer neuen Verordnung eines ACE-Hemmers bzw. Sartans
- und 231.439 Personen mit einem Rezept über eine nicht mit Hochdruck assoziierte Medikation.

Als häufige Nebenwirkung eines Calciumantagonisten sind periphere Ödeme bekannt; von daher wurde als *Endpunkt die Verordnung eines Schleifendiuretikums innerhalb von 90 Tagen* gewählt.

Das Ergebnis sehen Sie in der folgenden Tabelle: Die Häufigkeit dieser Verordnung lag im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen um 60 % höher.

Table 2. Associations Between Being Dispensed a Calcium Channel Blocker (CCB) and Being Dispensed a Loop Diuretic in a Cohort of Older Adults With Hypertension

	HR (95% CI)				
Comparison Group	1-30 d	31-60 d	61-90 d	91-180 d	181-365 d
CCB exposure vs other antihypertensive medication comparator					
Crude	1.71 (1.41-2.08)	2.32 (1.80-2.99)	2.45 (1.88-3.19)	2.29 (1.90-2.76)	1.67 (1.41-1.98)
Adjusted[a]	1.68 (1.38-2.05)	2.26 (1.76-2.92)	2.40 (1.84-3.13)	2.24 (1.86-2.71)	1.64 (1.38-1.94)
CCB exposure vs general comparator					
Crude	2.37 (2.01-2.79)	2.86 (2.32-3.53)	3.72 (2.97-4.65)	3.08 (2.62-3.62)	2.15 (1.85-2.51)
Adjusted[a]	2.51 (2.13-2.96)	2.99 (2.43-3.69)	3.89 (3.11-4.87)	3.20 (2.72-3.76)	2.22 (1.90-2.60)

Abbreviation: HR, hazard ratio for time (in days) from index date.

[a] Adjusted for age, sex, low-income status, rural residence, duration of hypertension, chronic disease burden, concurrent antihypertensive medications, concomitant use of medication classes that may also produce peripheral edema, and index date.

Evaluation of a Common Prescribing Cascade of Calcium Channel Blockers and Diuretics in Older Adults With Hypertension https://t1p.de/hgy5

Was würden Sie spontan auf die Frage antworten, ob das ***Trinken von 140 ml Rote-Bete-Saft die Leistungsfähigkeit von COPD-Patienten verbessern*** kann? Humbug oder „Versuchen Sie das mal"?

Für diejenigen, die der Antwort Humbug zuneigen, ist vielleicht folgende Information hilfreich: Nitrat ist in unterschiedlicher Konzentration in verschiedenen Pflanzen enthalten und wird nach oraler Aufnahme in Stickstoff-Monoxid umgewandelt. Stickstoff-Monoxid gilt als Schlüsselsubstanz zur Steigerung von muskulärem Blutfluss und Kontraktilität, was bei Gesunden zu einer verbesserten Sauerstoffökonomie während körperlicher Belastung führt. Daneben wird auch noch der Blutdruck gesenkt.

Die höchste Nitrat-Konzentration findet man in Feldsalat, eine mittlere in Roten Beten, die auf manchen Portalen schon als „Sport-Gemüse" apostrophiert werden.

Im Gegensatz zu gesunden Personen haben Untersuchungen bei COPD-Patienten, mithilfe eines solchen Saftes die Leistungsfähigkeit zu steigern, bislang aber widersprüchliche Ergebnisse gezeigt.

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Britische Autoren aus renommierten akademischen Institutionen haben nun eine randomisierte klinische Studie in der Zeitschrift *Thorax* publiziert, in der ***Rote-Bete-Saft gegen Plazebo getestet*** wurde (frei im Netz unter https://t1p.de/0yoa).

Aus 279 gescreenten Personen mit einer COPD (GOLD Grad II-IV) wurden 165 randomisiert: 78 in die Verum-Gruppe, 87 in die Plazebogruppe.

Teilnehmer der Verumgruppe tranken – zwei Mal pro Woche und drei Stunden vor Beginn des Übungsteils eines international etablierten, multimodalen Rehabilitationsprogramms - 140 ml Saft mit einem Nitratgehalt von 0,8 g. Ausgewertet wurde nach dem *intention-to-treat* Verfahren.

Primärer Endpunkt war eine Verbesserung im standardisierten 6-Minuten-Gehtest (der auf Englisch *„incremental shuttle walk test"* heißt) https://t1p.de/u1xd. Sekundäre Endpunkte umfassten u.a. Lebensqualität, körperliche Aktivität (gemessen mit einem Fitness-Armband) und Blutdruckhöhe.

Die wichtigsten Resultate:

- Die Werte für den Gehtest (die vor Studienbeginn in der Verumgruppe 270 m, in der Plazebogruppe 280 m betrugen) verbesserten sich um 60 bzw. 30 Meter – ein statistisch signifikanter Unterschied.
- Bei den sekundären Endpunkten war die körperliche Leistungsfähigkeit (+ 784 Schritte) sowie der Blutdruck (sowohl systolisch wie diastolisch minus 7 mm Hg) signifikant zugunsten der Interventionsgruppe verändert.
- Die während der achtwöchigen Studiendauer auftretenden Exazerbationen unterschieden sich nicht, unerwünschte Wirkungen wurden nicht festgestellt.

Die in der Interventionsgruppe erzielten, zusätzlichen 30 Meter sind allerdings etwas weniger als die Distanz, die *üblicherweise* als klinisch relevant eingeschätzt wird und zwischen 35 und 36,1 Meter beträgt https://t1p.de/hu7p (nur als Abstract frei). Die Autoren argumentieren allerdings, dass auch die erzielten 30 Meter klinisch bedeutsam sind.

Wer sich nun einen solchen Saft kaufen will, um seine körperliche Leistungsfähigkeit zu verbessern, wird schnell bei Drogerie-Discountern fündig (500 ml Rote-Bete-Saft in Bio-Qualität kosten 0,85 €). Wieviel Nitrat dort allerdings enthalten ist, habe ich nicht herausgefunden...

Der Begriff ***„kognitive Störungen"*** dürfte bei vielen Leserinnen und Lesern eine fast ***reflexhafte Zuordnung zu degenerativen Hirnerkrankungen*** (Demenzen wie M. Alzheimer) auslösen.

Tatsache ist jedoch, dass ein nicht ganz kleiner Teil dieser Patienten unter funktionellen Störungen leidet, die von verschiedenen Stressoren, am häufigsten von einer Depression ausgelöst werden. Obwohl *solche kognitiven Störungen nicht zu dementiellen Erkrankungen führen*, werden die Betroffenen häufig in die „degenerative Schublade" gesteckt und mit düsteren Zukunftsprognosen konfrontiert.

Vier schottische Neurowissenschaftler haben in einer systematischen Übersichtsarbeit (249 Studien) den Anteil von funktionellen Kognitionsstörungen auf 25 % - 30 % geschätzt.

In der nachfolgenden Tabelle zeigen die Autoren ***klinische Kriterien, die man zur Unterscheidung degenerativer Erkrankungen und funktioneller Störungen heranziehen kann.***

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Functional cognitive disorders	Degenerative brain disease
Attends alone	Attends with someone
Patient more aware of the problem than others	Others more aware of the problem than patient
Answers independently	Turns to accompanying adult for support in answering questions (eg, head turn sign)
Gives a detailed description of complaints (might bring written list)	Absence of details when describing symptoms
Frequently offers elaboration and detail	Unlikely to give spontaneous elaboration or detail
Can answer questions with multiple components	Can only answer single-component questions
Detailed account of personal history, drugs, and previous interactions with doctors	Less detailed account
Loss of recent and remote autobiographical memories	Relative preservation of remote autobiographical memories
Complaint of memory gaps for specific periods and events	Complaint of specific memory gaps unusual
Memory symptoms might be within most people's normal experience	Memory symptoms are often outside normal experience
Approximate answers (ie, answers that indicate that the correct answer is known at some level)	No approximate answers
Dates symptom onset with precision	Difficult to pinpoint date of onset
Unstable longitudinal course	Cognitive impairment progressive over time
Marked variability	Less variability

These clinical features are often observed in functional cognitive disorder and are candidate positive features of functional cognitive disorder that merit prospective examination in mixed clinical cohorts.

Table: **Clinical features more common in functional cognitive disorders versus features more common in degenerative brain disease (adapted from Griem and colleagues[3] and Stone and colleagues[276])**

McWhirter L, Ritchie C, Stone J, Carson A. Functional cognitive disorders: a systematic review. Lancet Psychiatry 2019; 7: 191-207 (Volltext nicht frei verfügbar)

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Corona

Der ***Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial der University of Oxford*** ist z.Zt. der weltweit größte RCT, der sechs Arzneisubstanzen auf ihre Wirksamkeit gegen Covid-19 untersucht.

Geprüft werden

- Lopinavir-Ritonavir (eine Kombination aus zwei Proteasehemmern, die gegen HIV zum Einsatz kommen)
- Hydroxychloroquin
- ▶ Niedrigdosiertes Dexamethason (als wirksam beurteilt)
- ▪ Azithromycin
- ▪ Tocilizumab
- ▪ Plasma (mit hohem Antikörper-Gehalt) von Genesenen

Nachdem der Hydroxychloroquin-Arm bereits vor geraumer Zeit wegen Unwirksamkeit beendet wurde, kommt jetzt das ***Aus für Lopinavir-Ritonavir*** (LR).

1.596 Patienten in der LR-Gruppe wurden mit 3.376 Patienten verglichen, die eine „übliche Behandlung" erhielten (*usual care, UC*). Der primäre Endpunkt der Studie, die 28-Tage-Sterblichkeit, betrug in der RL-Gruppe 22,1 %, in der UC-Gruppe 21,3 % (RR 1,04 [95 % Konfidenzintervall 0,91-1,18]; p=0,58).

Weitere Details zu der bislang noch nicht vorliegenden Studie unter https://t1p.de/wyg7

Die Infektion mit SARS-CoV-2 bzw. die Erkrankung mit Covid-19 kann jeden treffen, ***das Virus macht keinen Unterschied****, weder in Bezug auf die Ethnie, noch den sozioökonomischen Status (oder auf das Geschlecht).*

Vielleicht gibt es unter den Leserinnen und Lesern der Benefits noch einige, die das glauben. ***Die o.g. Aussage stimmt allerdings nicht.***

Über die Situation von Schwarzen in den USA (Erkrankungsrate fast doppelt so hoch wie der Bevölkerungsanteil) oder im UK habe ich mehrfach berichtet. Aber das ist ja weit weg, möchte man meinen. Nein, auch hierzulande sind nicht nur Arbeitsmigranten in der Fleischindustrie, sondern auch Langzeitarbeitslose besonders stark betroffen.

▪ Autorinnen und Autoren aus dem Institut für Soziologie der Universität Düsseldorf und der AOK Rheinland/Hamburg (ebenfalls in Düsseldorf) haben vor wenigen Tagen eine Arbeit publiziert, die nicht weniger als 1.298.416 Krankenkassen-Versicherte in Bezug auf einen stationären Aufenthalt wegen Covid-19 analysierten.

▪ Ausgewertet wurden mithilfe einer multivariablen Regression Routinedaten von Personen zwischen 18 und 65 Jahren, die bei der o.g. AOK versichert sind und zwischen dem 1. Januar und dem 4. Juni 2020 wegen Covid-19 stationär aufgenommen wurden.

▪ Einige relevante Ergebnisse, die zeigen, dass Langzeitarbeitslose schwerer erkranken als Beschäftigte, sehen Sie in der folgenden Tabelle

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Table 2: Results from multivariate logistic regression models on association between employment situation and COVID-19 hospitalization among 1298.416 health insured individuals

	Model 1 crude model Odds Ratio (95% confidence interval)	**Model 2** adjusted for sex and age Odds Ratio (95% confidence interval)
Employed (reference)	1	1
Short-term unemployed	1.34 (0.85 - 2.11)	1.18 (0.75 - 1.85)
Special benefit recipients	1.21 (0.85 - 1.68)	1.32 (0.95 - 1.83)
Long-term unemployed	1.74 (1.55 - 1.95)	1.84 (1.64 - 2.07)
Female (reference)		1
Male		1.24 (1.11 - 1.39)
Age		0.99 (0.96 - 1.03)
Age^2		1.00 (1.00 - 1.00)

Die noch nicht begutachtete Originalarbeit, in der die Verfasser/innen auch methodische Limitationen ansprechen, finden Sie unter https://t1p.de/it19

Daten über ***Covid-19 bei Kindern***, die bekanntlich sehr viel seltener als Erwachsene erkranken, stammten bislang aus oft kleineren Studien vorwiegend aus China und Südkorea, zuletzt auch aus den USA. Jetzt ist eine multinationale, europäische Studie erschienen, in der insgesamt 582 Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 12 Jahren untersucht wurden.

Die wichtigsten Ergebnisse:

- 16 % waren asymptomatisch
- 25 % hatten vorbestehende, chronische Erkrankungen
- 62 % wurden stationär aufgenommen
- 8 % mussten intensivmedizinisch behandelt werden
- 4 Kinder verstarben

Die Originalarbeit im *Lancet Child Adolesc Health* finden Sie unter https://t1p.de/qqiz

Südkorea gilt als eines der Länder, die – insbesondere aufgrund der beherzigten Lektionen aus der SARS-Epidemie 2002/2003 – die Herausforderungen der aktuellen Pandemie gut gemeistert haben.

Ein Kollege aus dem *Yonsei University College of Medicine* in Seoul hat die Entwicklung in seinem Land in einem kurzen Artikel im *Postgraduate Medical Journal* gut aufbereitet. Dabei kommen auch die Risiken der momentan (allerdings nicht bedrohlich) ansteigenden Fahlzahlen zur Sprache https://t1p.de/4866

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Brasilien steht auf der „anderen Seite der Medaille". Das größte Land Südamerikas wird von einem die Pandemie leugnenden Autokraten regiert, dessen Unterstützung in der Bevölkerung rasant abnimmt.

„Corona-Krise und politische Konfrontation in Brasilien" heißt ein umfassend recherchierter Text von Claudia Ziller vom *Deutschen Institut für Internationale Politik und Sicherheit*, das zur *Stiftung Wissenschaft und Politik* gehört (einem Thinktank, der die Bundesregierung außenpolitisch berät). https://t1p.de/md4g

Sollte eine/r unter Ihnen Zweifel haben, welchem Zweck die hiesige Corona Warn App dienen soll, wird durch das folgende Bild aufgeklärt, das sich auf das Schweizer Pendant bezieht

Gut zu wissen...

‹medRock› heißt eine Mainzer Medizinerband,

die tolle Songs produziert. Unter den vier Mitgliedern sind zwei Hausärzte, darunter der Bandleader und E-Gitarrist Karl-Bertram Brantzen, Lehrbeauftragter an der Abteilung Allgemeinmedizin der Uni Mainz. Die Musiker und ihre neuesten Videos (darunter *„Corona Helden"*) können Sie auf https://medrock.eu/ ansehen.

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Am Schluss noch etwas für alle, die sich über die ***neuen nasopharyngealen Abstrich-Techniken*** fortbilden wollen. Das folgende Bild ist selbsterklärend – es stammt aus der evidenzbasierten Serie *„So macht man das heute*"...

Herzliche Grüße

Michael M. Kochen

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany