

37. Journal Club Regen

HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN UNTER GINKGO BILOBA (TEBONIN, GENERIKA)

Arznei-telegramm 08/20

Im aktuellen WHO Pharmaceuticals Newsletter wird über ein **Risikosignal** für Herzrhythmusstörungen unter Ginkgo-biloba-Extrakten (TEBONIN, Generika) berichtet,¹ die hierzulande rezeptfrei als Arzneimittel unter anderem bei Gedächtnisstörungen, Claudicatio intermittens und Tinnitus sowie als Nahrungsergänzungsmittel angeboten werden. Hintergrund sind 162 Verdachtsmeldungen, die der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bis September 2019 zu Ginkgo-Monopräparaten* zugegangen sind. In 92 Berichten (57%) ist Ginkgo biloba der einzige verdächtige Auslöser. Am häufigsten werden Palpitationen (n = 67), Tachykardie (24), Bewusstseinsverlust (14), Synkope (13), Bradykardie (10), Arrhythmie (9) und Vorhofflimmern (8) als unerwünschte Wirkungen genannt. Schwindel, sowohl potenzielle Indikation für die Anwendung als auch bekannte häufige Störwirkung des Pflanzenextrakts, wird dabei nicht als mögliches Symptom von Rhythmusstörungen berücksichtigt.¹

- * Fälschlich mitausgewertet wurde ein Patient, der ein Kombinationspräparat mit dem Psychostimulans Vinpocetin (außer Handel: CAVINTON) eingenommen hat.

In 55 Berichten (34%) wird die unerwünschte Wirkung von den Meldern als schwer eingestuft, bei 4 als lebensbedrohlich, 7 Patienten sterben. Bei der Mehrzahl fehlen allerdings Angaben zum weiteren Verlauf. Bei 37 (80%) von 46 Patienten, bei denen Absetzen oder Dosisreduktion dokumentiert ist, wird in der Folge ein Sistieren der Störwirkung, bei 2 eine Besserung beschrieben (keine Besserung: 1, unbekannt: 6). Nach Ansicht der Autoren ist jedoch ein Confounding by indication (vgl. [a-t 2012; 43: 73](#)) nicht auszuschließen, da vorbestehende Arrhythmien auch Symptome wie Tinnitus (in 18 Berichten als Indikation dokumentiert) auslösen können, die wiederum als möglicher Grund für die Anwendung von Ginkgo-Präparaten infrage kommen.¹

Denkbar ist allerdings auch eine Verschlechterung vorbestehender Rhythmusstörungen, wie beispielsweise in einem Bericht aus der **Literatur**: Ein 72-Jähriger mit ischämischer Kardiomyopathie leidet unter Standardbehandlung unter anderem mit Bisoprolol (CONCOR, Generika) und nach Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) nur sporadisch unter ventrikulären Tachykardien. Bei Auslesen des ICD drei Wochen nach Beginn der Einnahme von täglich 120 mg Ginkgo biloba wegen Tinnitus zeigt sich eine deutliche Zunahme der Tachykardie-Episoden auf bis zu 33 pro Tag in den letzten zehn Tagen. Nach Absetzen stellt sich der vorherige Zustand wieder ein.² Zudem werden in anderen Berichten drei zuvor herzgesunde Personen zwischen 35 und 49 Jahren beschrieben, die unter täglich 120 mg bis 240 mg Ginkgo biloba Rhythmusstörungen entwickeln, die jeweils nach Absetzen verschwinden bzw. sich im Beobachtungszeitraum deutlich bessern.³⁻⁵ Bei einem der Betroffenen treten sie bei erneuter Einnahme wieder auf.³ Zell- und Gewebestudien finden teils Hinweise auf arrhythmogene, teils auf antiarrhythmische Wirkungen von Ginkgo-Extrakten.^{z.B.6,7}

Der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) der europäischen Arzneimittelbehörde **EMA** sichtete für die Erstellung einer **Monografie** zur wissenschaftlichen Beurteilung von Extrakten aus Ginkgo-biloba-Blättern nationale Produktinformationen von Ginkgo-Präparaten, die in verschiedenen EU-Staaten angeboten wurden, darunter mehrere, in denen Palpitationen und/oder Arrhythmie als mögliche Störwirkungen erwähnt sind.⁸ In der abschließenden Publikation, die bei Zulassungsverfahren solcher Präparate zu berücksichtigen ist,⁹ sind diese unerwünschten Wirkungen jedoch nicht aufgeführt, ebenso wenig in hiesigen Fachinformationen.¹⁰

Die **Nutzen-Schaden-Bilanz** von Ginkgo bewerten wir aufgrund inkonsistenter Nutzendaten und bekannter Störwirkungen wie Blutungen an Organen, Kopfschmerzen, Schwindel und allergischen Reaktionen bereits seit Langem als negativ (z.B. a-t 2002; 33: 95, 2009; 40: 29-30 und 2017; 48: 1-2). Bei Verschlechterung oder Neuauftreten von Herzrhythmusstörungen sollte unseres Erachtens gezielt nach der Einnahme von Ginkgo-biloba-Präparaten – auch als Nahrungsergänzungsmittel – gefragt werden, –Red.

Fazit:

Wir nutzen Ginkgo nicht.

Fazit Regen:

Man sollte mit größerer Vorsicht das Präparat einsetzen – wenn überhaupt. Oder als OTC-Präparat beim Medikamentenplan abfragen.

β-Blockern nach Herzinfarkt bei COPD Patienten-- ist es riskant?

Degam Benefit Dora 11/2020

Dass Patienten nach einem Herzinfarkt u.a. mit Betablockern behandelt werden sollten, ist eine Binsenweisheit. Weniger weit verbreitet ist hingegen die Tatsache, dass **Infarktpatienten, die auch noch an einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) leiden, zu selten Betablocker bekommen**. Der Grund ist die Befürchtung, dass die Einnahme dieser Medikamente zu einer Verschlechterung der COPD führen könnte.

§ Nun könnte man meinen, dass nur die nichtselektiven Betablocker an der o.g. Befürchtung schuld und die Beta-1-selektiven die Guten sind.

§ Zumindest eine nationale dänische Studie <https://t1p.de/4xc1> mit nicht weniger als 301.542 neuen Nutzern kam (2019) zu einem anderen Ergebnis. Die untersuchten Patienten waren zwischen 30 und 90 Jahre alt und wurden 20 Jahre lang in einem Vergleich mit über einer Million Einnehmern anderer Hochdruckmittel in Bezug auf **COPD-assoziierte Krankenhausaufnahmen und Mortalität** untersucht.

§ Personen, die mindestens sechs Monate lang Betablocker einnahmen, hatten *kein höheres, sondern im Gegenteil ein vermindertes Risiko – und zwar unabhängig von der Selektivität*.

§ Aus demselben, anscheinend unerschöpflichen Fundus des nationalen, dänischen Krankheitsregisters, stammen nun die Daten zum **Zusammenhang zwischen Herzinfarkt, COPD und Betablocker-Einnahme**.

§ 10.884 COPD-Patienten wurden nach einem erstmalig erlittenen Herzinfarkt 13 Jahre lang nachverfolgt. Ein Jahr nach Entlassung nahmen 65% Betablocker ein.

§ **Das Risiko einer akuten Exazerbation unter Betablocker-Einnahme war in einer multivariaten Adjustierung statistisch niedriger als ohne Betablocker** (HR 0.78, 95% KI 0.74–0.83) –

w unabhängig von der Lokalisation des Infarkts,

w der Anwesenheit einer Herzinsuffizienz,

w der Schwere der COPD oder der Exazerbation

w und der Dosis bzw. Selektivität der eingenommenen Betablocker.

Quintessenz: Folgt man den Erkenntnissen dieser repräsentativen Studie aus dem dänischen Nationalregister, *müssen mit Betablockern behandelte COPD-Patienten nach einem Herzinfarkt keine Verschlechterung ihrer Grunderkrankung befürchten.*

Rasmussen DB, Bodtger U, Lamberts M, et al. Beta-blocker use and acute exacerbations of COPD following myocardial infarction: a Danish nationwide cohort study. Thorax 2020; 75: 928 - 933

Fazit:

Trotzdem niedrig dosiert β -Blocker geben. Nach einem Jahr β -Blocker Indikation nach Herzinfarkt re-evaluieren.

Fazit Regen:

Die β -Blocker sind durch ihre Weiterentwicklung jetzt selektiver und weniger Nebenwirkungsbehaftet.

Die neue DEGAM-Leitlinie Halsschmerzen

Neu ist in dieser Leitlinie die noch klare Empfehlung für eine zurückhaltende Indikationsstellung bei der Gabe von Antibiotika. Hintergrund ist der meist selbstlimitierende Verlauf und das geringe Komplikationsrisiko auch bei zugrundeliegenden Streptokokken-Infektionen. Durch eine Antibiotikagabe können die Symptome nur um durchschnittlich 16 Stunden verkürzt werden. Außerdem können [Poststreptokokken-Erkrankungen](#) durch Antibiotika nicht verhindert werden. Aber eine Wiederzulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen kann bei einer Antibiotikatherapie und nach Abklingen der Symptome ab dem 2. Tag erfolgen, ansonsten nach Abklingen der Krankheitssymptome.

https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-010_Halsschmerzen/053-010k_Halsschmerzen_24-11-2020.pdf

Bei intermediärer klinischer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Streptokokken-Pharyngitis werden Antibiotika nur als Option und nur mittels Delayed Prescribing empfohlen, also die Mitgabe eines Rezepts für eine spätere Einlösung bei Verschlechterung. Auch bei einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Streptokokken-bedingten Tonsillopharyngitis wird die antibiotische Therapie als optional angegeben und als Alternative zur sofortigen Therapie ebenfalls Delayed Prescribing empfohlen. Sollte eine Therapie mit Antibiotika erfolgen, gibt es hierzu neue Empfehlungen. Goldstandard ist weiterhin die Gabe von Penicillin V, aber statt wie bisher für 7 Tage laut neuer Empfehlung für 5 bis 7 Tage. Bei Penicillin-Unverträglichkeit wird jetzt zur Einnahme von Clarithromycin geraten, da das früher empfohlene Erythromycin in Deutschland nicht mehr zuverlässig lieferbar ist. In der Diagnostik ist bei Kindern unter 15 Jahren mit klinischem Verdacht auf eine bakterielle Genese ein Streptokokken-Schnelltest empfohlen, um bei negativem Befund auf ein Antibiotikum verzichten zu können. Auch bei höherer klinischer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Streptokokken-Tonsillitis soll bei Kindern mit negativem Schnelltestergebnis keine antibiotische Therapie verabreicht werden.

Fazit:

Man soll noch zurückhaltender als bisher die Antibiotika-Verschreibungen zu verhindern oder hinauszuzögern.

Schnelltests unter 15 Jahren helfen, wenn sie negativ sind, Antibiose zu vermeiden, wenn sie positiv sind, trotzdem diese hinauszuzögern.

Gut ist, dass ein Antibiotikum kürzer gegeben werden kann. Wenn Penicillin Allergie, geben wir Azithromycin.

Fazit Regen:

Siehe Fazit oben.

Neu überarbeitete Nationale Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale, Sept. 2020

<https://www.leitlinien.de/nvl/html/asthma/4-auflage/kapitel-1>,

<https://www.leitlinien.de/nvl/html/asthma/4-auflage/kurzfassung>

Was gibt es neues ?

- **Stufe 1 und 2: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol:** Für Patienten ab 12 Jahren ist in Stufe 1 und 2 alternativ eine ausschließlich bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus einem ICS in niedriger Dosis und Formoterol möglich. Die Empfehlungen entsprechen einem Off-Label-Use.
- Selbsthilfemaßnahmen beim Asthmaanfall können die Angst bei einem Anfall verringern (Bedarfstherapie, atmungserleichternde Körperhaltung, Lippenbremse)
- Kein Antibiotikum beim Asthmaanfall
- Verdacht auf Asthma mit Arbeitsplatzbezug: es soll ausreichende Sicherung der Diagnose durch einen Spezialisten erfolgen
- Berufswahl: Es gibt Berufe, die für Menschen mit Asthma weniger geeignet sind. Bei Jugendlichen mit Asthma soll daher die anstehende Berufswahl thematisiert werden.
- Akupunktur, Homöopathie und Hypnose sollen zur Behandlung des Asthmas nicht empfohlen werden.
- Asthma in der Schwangerschaft: Die Diagnose Asthma begründet allein nicht die Indikation für einen Kaiserschnitt.

Hier die aktualisierten stufenschemata für Erwachsene und Kinder:

Medikamentöses Stufenschema Erwachsene		
		Stufe 5
		Langzeittherapie: ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA ²
		Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen und Anti-IgE- oder Anti-IL-5-(R)- oder Anti-IL-4-R-Antikörper
		Stufe 4
		Langzeittherapie: ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA ²
		Stufe 3
		Langzeittherapie: ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mitteldosiert
		Stufe 2
		Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA oder ausschließlich Bedarfstherapie mit Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹
		Stufe 1
		Bedarfstherapie: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹ oder SABA
		<i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA
		<i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit LTRA + Bedarfstherapie mit SABA
		<i>Alternativen zur Langzeittherapie in begründeten Fällen:</i>
		ICS niedrigdosiert + LAMA ² oder ICS niedrigdosiert + LTRA
		ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA ²
		OCS (zusätzlich oder alternativ)
		Zusätzlich Bedarfstherapie: SABA oder Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten		
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)		
Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4.2 Hinweise zum Off-Label-Use)		
¹ Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen. (Stand: August 2020)		
² aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: August 2020)		
ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, R: Rezeptor, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika		

Medikamentöses Stufenschema | Kinder und Jugendliche

	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5	Stufe 6
Langzeittherapie		ICS niedrigdosiert (bevorzugt) oder LTRA <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> ab 12 Jahren: bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹	ICS mitteldosiert	ICS mitteldosiert + LABA oder ICS mitteldosiert + LTRA oder ICS mitteldosiert + LABA + LTRA <i>Bei unzureichender Kontrolle:</i> ICS mitteldosiert + LABA + LTRA + LAMA ²	ICS hochdosiert + LABA oder ICS hochdosiert + LTRA oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS hochdosiert + LABA + LAMA ² oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA + LAMA ²	<i>zusätzlich zu Stufe 5</i> Anti-IgE-Antikörper ² oder Anti-IL-4-R-Antikörper ² oder Anti-IL-5-Antikörper ² <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> OCS (zusätzlich oder alternativ)
Bedarfstherapie	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹	SABA (wenn Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol bedarfsorientiert als Langzeittherapie: keine weitere Bedarfs-therapie mit SABA notwendig)	SABA	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt		
	<i>Alternativen in begründeten Fällen:</i> Zusätzlich oder alternativ Ipratropiumbromid					

Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten

Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)

Überweisungsindikationen:

Stufe 4: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (††)

Stufe 5: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (†††), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (††)

Stufe 6: Vorstellung bei einem in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrenen pädiatrischen Pneumologen (†††), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (†††)

Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4.2 Hinweise zum Off-Label-Use)

¹ Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen (Stand: August 2020)

² aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium und aus der Gruppe der Anti-IgE-Antikörper ist Omalizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: August 2020). Aus der Gruppe der Anti-IL-4-R-Antikörper ist ab 12 Jahren Dupilumab und aus der Gruppe der Anti-IL-5-Antikörper ist Mepolizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: August 2020)

Fazit:

Bei Patienten, die eine Stufentherapie nicht umsetzen können, haben so zwar eine formale Übertherapie, sind aber besser eingestellt und haben weniger Exazerbationen.

Fazit Regen:

Sonographie des Pankreaskarzinoms (Recherche)

One of the biggest challenges of modern medicine

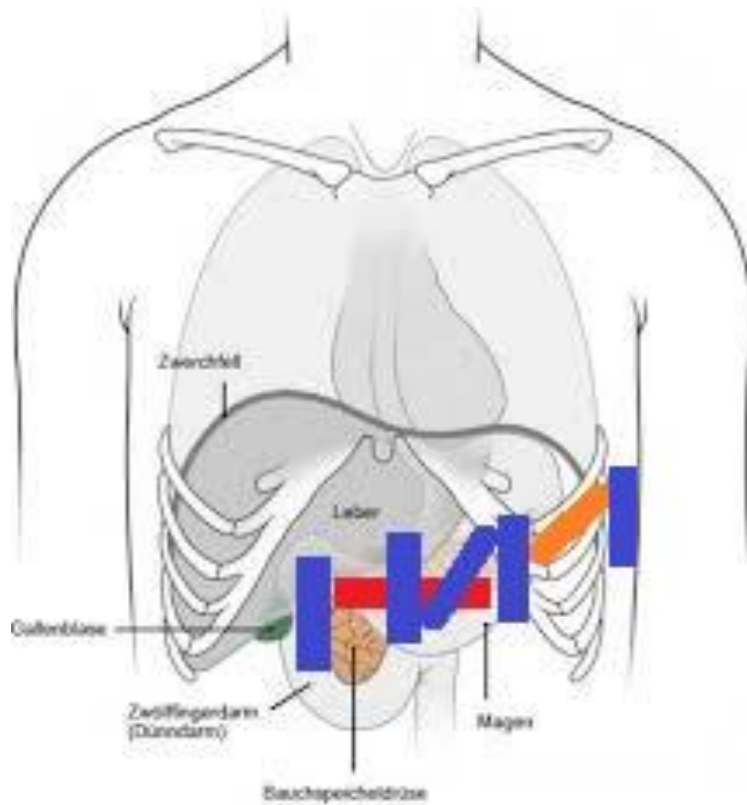
Nach Ca-Risiko:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-010OLI_S3_Exokrines_Pankreaskarzinom_21112013-abgelaufen.pdf

- **Niedrig** (<50J nur Schmerz) → Sono
- **Mittel** (>50J nur Schmerz **oder** <50J Schmerz + andere Symptome) → Sono, ggf. CT
- **Hoch** (>50J Schmerz + andere Symptome) → Sono + CT!!!
 - Schmerz: neuer gürtelförmiger OB-Schmerz?, Ausstrahlung nach Rücken?, Nachtschmerzen?
 - Andere Symptome: schmerzloser Ikterus?, Pruritus?, Steatorrhö?, Nausea?, Kachexie?

Sonographie des Pankreaskarzinoms:

- Sensitivität 75-90%, Spezifität 90-100%
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6468797/>
- Darstellung min. in 2 Ebenen (proc. uncinatus!)
 - Transversal (rot)
 - Longitudinal (blau)
 - medial
 - subcostal re + li
 - subcostal gekippt
 - li Flanke
 - Interkostal links (orange)



- Etwa 70% im Pankreaskopf lokalisiert (meist darstellbar!)
- Corpus+Cauda oft schlecht darstellbar (Adipositas, Meteorismus)
- Manöver für bessere Bildqualität:
 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6468797/>
 - <https://www.openaccessjournals.com/articles/transabdominal-ultrasonography-of-the-pancreas>
 - Patient min. 4-6h nüchtern
 - Hochlagerung 45-60° (Fowler's position) mit gebeugten Beinen
 - Die abdominelle Muskulatur relax
 - Leber und Darmluft kaudal geschoben
 - Untersuchung im Stehen
 - Seitenlage rechts (corpus+cauda), links (caput+proc. uncinatus+DHC)
 - OB-Kompression die Darmluft (c.transversum) zu eliminieren
 - Kontrastierung des Magens (corpus+cauda)
 - Einnahme von 100-300 ml kohlensäurefreies Wasser
 - Magengas eliminiert (kumuliert sich dann im Fundus)
 - Linear (Hochfrequenz-) Sonde
 - Bessere Auflösung der kleinen Läsionen (v.a. sondennah)
 - Unterscheidung der Artefakte
 - Power-Doppler, Farbdoppler
 - Darstellung in multiplen Schnittebenen
 - Tiefes Inspirium oder Expirium
 - Kurz den Atem anhalten (Valsalva-Manöver)
- DiffDg: Pankreatitis?, Cholelithiasis?, Cholangitis?, Gastroenteritis? etc.
- Sono-Hinweise:
 - **Intrapankreatisch**
 - <https://link.springer.com/article/10.1007/s10396-019-00968-w>

- **Zysten Red-flag!!!**
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15084969/>
 - **Wirsung's-Dilatation Red-flag!!!**
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12451037/>
 - **Double-duct-sign Red-flag!!!**
https://www.researchgate.net/publication/12436046_The_double_duct_sign
 - Wirsung + DHC gleichzeitig dilatiert
 - Wirsung > 2mm
 - DHC > 6 mm (> 12 mm nach CHE)
 - Evtl. intrahepatisch gestaut (> 2 mm) "shotgun-sign"
 - Evtl. Gallenhydrops (> 9 cm)
 - Echoarme (inhomogene) RF mit unregelmäßigen Rand
 - Ausstrahlende Stacheln von dem Rand ("spikula")
 - Fokale Vergrößerung des Parenchyms (Organ ohne Capsula)
 - Wirsung's-Amputation (cut-off-of-a-duct)
 - Atrophie des Restparenchyms
 - Cave! - auch die Vergrößerung durch Tumorentzündung möglich ("chronisch Pankreatitis")
 - Vaskuläre Invasion (Farbdoppler/Power-Doppler)
- **Extrapankreatisch**
- **DHC-Dilatation Red-flag!!!**
 - Regionale Lymphadenopathie
 - Aszites
 - Leberfiliaen (echoarme RF mit/ohne Halo)
 - Portale Hypertonie (kavernöse Transformation)
 - Splenomegalie
 - VC-Kompression

Fazit:

Vor allem im Kopf treten meist Tumoren auf. Veränderungen hier (Lymphknoten, Dilatationen, Zysten, Vergrößerungen) sind immer malignomverdächtig. Grundsätzlich fällt es schwer, den Pankreaskopf gut zu beurteilen.

Fazit Regen:

Wenn wir den Eindruck haben, dass mit dem Pankreas etwas nicht stimmt, veranlassen wir eine weiterführende Diagnostik.