

Jahrgang 31

Nummer 16/2009

Medikamentös induzierte Sehstörungen	61
Verschiedene Medikamente können Ametropien und Akkomodationsstörungen verursachen. Häufig sind dabei Medikamente mit anticholinergischen Eigenschaften im Spiel. Bei anderen Substanzen ist der Mechanismus der Sehstörung nicht immer klar.	
Entzündungshemmer für Herzranke	62
Die nicht-steroidalen Entzündungshemmer können nicht nur gastro-intestinale, sondern auch kardiovaskuläre und renale Probleme verursachen. Bei Personen mit Herz-Kreislaufkrankungen sollten sie – wenn überhaupt notwendig – in möglichst kleiner Dosis und nur für kurze Zeit eingesetzt werden.	
Flugreisen und Venenthrombosen	63
Langanhaltendes Stillsitzen kann zu einer thromboembolischen Erkrankung führen. Flugreisen, die nicht länger als 4 Stunden dauern, erhöhen das Thromboserisiko aber nicht nennenswert. Personen mit einem erhöhten Thromboserisiko sollten vor Langstreckenflügen antikoaguliert werden.	

Mini-Übersicht

Medikamentös induzierte Sehstörungen

Medikamente können zu Ametropien – Myopie und Hyperopie – und zu Akkomodationsstörungen führen und auch auf andere Weise Sehstörungen verursachen. In der Ausgabe vom Januar 2010 von «La Revue Prescrire» findet sich dazu ein Übersichtsartikel.¹

Merkmale medikamentöser Störungen

Medikamentös verursachte Ametropien und Akkomodationsstörungen sind meistens bilateral, treten plötzlich auf, können aber auch rasch wieder verschwinden. Subjektiv klagen die Betroffenen meistens darüber, «unscharf» zu sehen. Wie sich die Störung auswirkt, ist nicht nur vom verursachenden Medikament, sondern auch von der vorbestehenden Sehschärfe und weiteren individuellen Faktoren abhängig. Tritt plötzlich und unerklärt eine Sehstörung auf, sollte man in jedem Fall überprüfen, ob die betroffene Person erst gerade mit der Einnahme eines neuen Medikamentes begonnen hat. Sofern eine medikamentöse Ursache vermutet wird und das entsprechende Medikament abgesetzt werden kann, bestätigt sich die Diagnose von selbst, wenn die Sehstörung nach Absetzen bald verschwindet.

Medikamente mit anticholinergischer Wirkung

Atropin ist der Prototyp der Muscarinrezeptor-Antagonisten, die (unter anderem) zu einer *Akkomodationsstörung*

und *Mydriase* führen. So ergibt sich eine Pseudopresbyopie, die sich vor allem bei jungen Leuten störend auswirkt. Bei Personen mit einem engen iridokornealen Winkel kann die Mydriase zu einem Engwinkelglaukom führen.

Direkt am Auge werden solche Medikamente in erster Linie angewendet, um eine Zykloplegie (Lähmung des Ziliarmuskels) zu erreichen. Neben Atropin und Scopolamin werden dazu Cyclopentolat (Cyclogyl®) und Tropicamid (Mydraticum Dispersa, Tropicamide Favre) verwendet. Tropicamid weist eine relativ kurze Wirkungsdauer von wenigen Stunden auf. Die anticholinergischen Wirkungen der anderen Präparate können (nicht nur am Auge, sondern eventuell auch systemisch) vereinzelt viele Tage lang andauern.

Mehrere Medikamente, die zur Behandlung gastro-intestinaler und urologischer Probleme eingesetzt werden, haben anticholinergische Eigenschaften. Dazu gehören z.B. Spasmolytika wie Metixen (in Spasmo-Canulase®) und Scopolaminbutylbromid (Buscopan®) sowie Medikamente, die bei Reizblase-Beschwerden verschrieben werden (Tolterodin = Detrusitol® und viele andere).

In der *Neurologie und Psychiatrie* werden ebenfalls Medikamente verwendet, die mehr oder weniger ausgeprägte anticholinergische Eigenschaften haben. Beispiele sind die trizyklischen Antidepressiva (weniger auch die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), viele Neuroleptika, mehrere Parkinson-Therapeutika (z.B. Biperiden = Akineton®). Auch Amantadin (Symmetrel® u.a.) und Memantin (Axura®, Ebi-xa®) haben anticholinergische Wirkung.

Anticholinergische Effekte an den Augen können selbstverständlich auch unter Ipratropium (Atrovent® u.a.) und Tiotropium (Spiriva®) beobachtet werden. Dies gilt auch für die meisten älteren H₁-Antihistaminika wie z.B. Hydroxyzin (Atarax®).

Cholinergisch wirkende Medikamente

Medikamente, die zu einer Acetylcholin-Wirkung auf die parasympathischen Nervenfasern führen, wirken sich ebenfalls auf die Augen aus: sie erzeugen einen *Akkomodations-Spasmus* und eine *Miose*. Es handelt sich vorwiegend um Muscarin-Rezeptoragonisten oder Cholinesterasehemmer.

Direkt am Auge werden Acetylcholin (Miochol[®] E) und Carbachol (Miostat[®]) bei Augenoperationen sowie Pilocarpin (Spersacarpine[®]) bei Glaukom verwendet, letzteres allerdings – wegen der Sehstörungen – nur ausnahmsweise.

Systemisch werden Cholinesterasehemmer bei *Myasthenien* und intestinaler Atonie verschrieben: die entsprechenden Substanzen heissen Neostigmin (Prostigmin[®]) und Pyridostigmin (Mestinon[®]). Drei Cholinesterasehemmer werden zur Behandlung der *Alzheimer-Demenz* eingesetzt: Donepezil (Aricept[®]), Galantamin (Reminyl[®]) und Rivastigmin (Exelon[®]). Auch das Zytostatikum Irinotecan (Campto[®] u.a.) hat Cholinesterasehemmer-Eigenschaften.

Varenicilin (Champix[®]), ein partieller Nikotinrezeptor-Agonist, der zur adjuvanten Therapie beim Tabakentzug empfohlen wird, kann ebenfalls verschiedene Augensymptome verursachen.

Andere Medikamente

Es gibt eine Reihe von weiteren Medikamenten, die Sehstörungen (Myopie, Akkomodationsstörungen) hervorrufen können, wobei man sich über den genauen Mechanismus oft nicht im Klaren ist.

Topiramat (Topamax[®] u.a.) und verschiedene *Diuretika* können zu Veränderungen des Flüssigkeitsgehalts okulärer Strukturen führen, was eine Verengung der vorderen Augenkammer und ein Ödem des Ziliarkörpers verursacht. Damit wird der Abfluss des Kammerwassers behindert und der Augeninnendruck kann ansteigen.

Ähnliche Probleme wurden auch unter *Karboanhydrasehemmern* in oraler Form (Acetazolamid = Diamox[®], Glau-pax[®]) oder als Augentropfen (Brinzolamid = Azopt[®], Dorzolamid = Trusopt[®] u.a.) beobachtet.

Sulfonamide und besonders die Kombination Cotrimoxazol (Bactrim[®] u.a.) können eine Myopie verursachen, die möglicherweise allergisch bedingt ist.

Chloroquin (Nivaquine[®] u.a.) und *Hydroxychloroquin* (Plaquenil[®]) können einerseits zu schwerwiegenden Augenveränderungen (Keratopathie, Retinopathie), andererseits vereinzelt auch zu verschwommenem Sehen ohne klare Ursache führen.

Nicht nur unter Topiramat, sondern auch unter anderen *Antiepileptika* (Carbamazepin = Tegretol[®] u.a.; Ethosuximid = Pethinimid[®]) kommen Sehstörungen vor.

Lithiumsalze verursachen besonders bei jungen Leuten Akkomodationsstörungen.

Einzelfälle von Sehstörungen wurden ferner unter Metronidazol (Flagyl[®] u.a.), Cyclophosphamid (Endoxan[®]), antilymphozytären Immunglobulinen, Flecainid (Tambacor[®]), Glibenclamid (Daonil[®] u.a.), Isotretinoin (Roaccutan[®] u.a.), Chinin und Isosorbiddinitrat (Isoket[®] u.a.) beobachtet.

Zusammengefasst von E. Gysling

Literatur

1 Anon. Rev Prescr 2010; 30: 24-8

Mini-Übersicht

Entzündungshemmer für Herzranke

Die nicht-steroidalen Entzündungshemmer («Antirheumatika») sind in Verruf geraten, weil sie nicht nur gastrointestinale, sondern auch kardiovaskuläre und renale Probleme verursachen können. Deshalb werden heute oft Schmerzmittel ohne entzündungshemmende Eigenschaften verschrieben, obwohl diese in vielen Fällen den Antirheumatika unterlegen sind.¹

Eine aktuelle Übersicht zum Thema

Im britischen «Drug and Therapeutics Bulletin» ist im März 2010 eine Übersicht erschienen zur Frage, ob und wie bei Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen Antirheumatika eingesetzt werden können.² Einleitend wird rekapituliert, dass nicht-steroidale Entzündungshemmer *Zyklooxygenase-Hemmern* (COX-Hemmern) entsprechen und dass angenommen werden kann, dass die ungünstigen Wirkungen auf Magen und Darm durch die Hemmung von COX-1 verursacht sind.

Im Kreislaufsystem existiert idealerweise ein Gleichgewicht zwischen der thrombosefördernden Wirkung von Thromboxan-A₂ (das mithilfe von COX-1 gebildet wird) und der antithrombotischen Wirkung von Prostacyclin (das mithilfe von COX-2 gebildet wird). Acetylsalicylsäure hemmt COX-1 in den Blutplättchen irreversibel – für die Lebensdauer der betroffenen Plättchen –, aber auch COX-2 in den Endothelzellen, in denen Prostacyclin jederzeit neu gebildet werden kann. Damit verschiebt die Acetylsalicylsäure das Gleichgewicht in die «antithrombotische» Richtung. Dagegen ist die Wirkung der Antirheumatika auf die COX-1 der Blutplättchen reversibel und betrifft damit stärker die COX-2, was zu einer thrombosefördernden Wirkung führen kann.

Auswirkungen auf Herz und Kreislauf

Rofecoxib (Vioxx[®]) wurde bekanntlich zurückgezogen, weil es im Vergleich mit Placebo häufiger zu Herzinfarkten und Schlaganfällen führte. Die heute zur Verfügung stehenden Daten betreffen in erster Linie Celecoxib (Celebrex[®]), Diclofenac (Voltaren[®] u.a.), Ibuprofen (Brufen[®] u.a.) und Naproxen (Proxen[®] u.a.). Zu anderen Antirheumatika ist nur wenig bekannt.

Gemäss einer Meta-Analyse von 138 kontrollierten Studien, in denen COX-2-Hemmer mit Placebo oder nicht-selektiven Antirheumatika verglichen wurden, sind insbesondere *Herzinfarkte* unter COX-2-Hemmern signifikant häufiger als in den Vergleichsgruppen. Kardiovaskuläre Ereignisse kommen jedoch ähnlich häufig auch unter anderen Antirheumatika vor. Sie sind z.B. unter Diclofenac ebenfalls signifikant häufiger als unter Placebo.³ Celecoxib verursacht gemäss einer Meta-Analyse nicht mehr kardiovaskuläre Komplikationen als andere Antirheumatika;⁴ eine andere Meta-Analyse lässt jedoch für Celecoxib auf ein erhöhtes Herz-

infarkt-Risiko schliessen.⁵ Dass Etoricoxib (Arcoxia®) zu einem Blutdruckanstieg führen kann und mehr kardiovaskuläre Probleme als Naproxen verursacht, haben wir vor kurzem berichtet.⁶

Meta-Analysen, die neben randomisierten Studien noch weitere Daten verwerten, ergeben ungefähr dieselben Schlussfolgerungen. Obwohl die Datenbasis schmal ist, lässt sich annehmen, dass Naproxen – im Gegensatz zu Diclofenac und Ibuprofen – eine etwas bessere kardiovaskuläre Verträglichkeit hat als die COX-2-Hemmer.⁷

Anwendung bei Herz-Kreislauf-Kranken

Die Anwendung von Antirheumatika ist spezifisch bei Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen nur wenig untersucht worden. In einer Doppelblindstudie fand sich bei Kranken mit Arthrose und *Hypertonie* ein Anstieg oder eine Destabilisierung des Blutdrucks sowohl unter Rofecoxib als auch unter Celecoxib und Naproxen.⁸

In einer grossen dänischen Beobachtungsstudie zeigte sich bei Personen nach einem *Herzinfarkt* ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, wenn sie einen COX-2-Hemmer, Diclofenac (>100 mg/Tag) oder Ibuprofen (>1200 mg/Tag) einnahmen.⁹ Gemäss verschiedenen Studien müssen Kranke mit einer *Herzinsuffizienz* häufiger wegen einer Zunahme der Herzinsuffizienz behandelt oder hospitalisiert werden, wenn sie Antirheumatika erhalten.^{10,11}

Schlussfolgerungen

COX-2-Hemmer und nicht-selektive Antirheumatika erhöhen das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse in variablem Ausmass. Wahrscheinlich wirken sie sich besonders dann ungünstig aus, wenn sie längere Zeit in höheren Dosen verabreicht werden.

Lässt sich die Verabreichung von Antirheumatika nicht vermeiden, so soll deshalb auf eine möglichst niedrige Dosis und eine kurze Verabreichungsdauer geachtet werden. Die aktuell vorliegenden Daten lassen vermuten, dass unter den gebräuchlichen Antirheumatika Naproxen das kleinste, Diclofenac das grösste kardiovaskuläre Risiko darstellt. Problematisch ist die Antirheumatika-Gabe insbesondere bei Personen mit einer Herzinsuffizienz-Anamnese. Das Magenrisiko darf nicht vernachlässigt werden und erfordert oft die Verabreichung einer magenschützenden Therapie.

Zusammengefasst von E. Gysling

Literatur

- 1 Towheed TE et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD004257
- 2 Anon. Drug Ther Bull 2010; 48: 26-9
- 3 Kearny PM et al. BMJ 2006; 332: 1302-9
- 4 White WB et al. Am J Cardiol 2007; 99: 91-8
- 5 Chen YF et al. Health Technol Assess 2008; 12: 1-278
- 6 Gysling E. pharma-kritik 2009; 31: 22-4
- 7 <http://compare-analgesics.notlong.com/>
- 8 Sowers JR et al. Arch Intern Med 2005; 165: 161-9
- 9 Gislason GH et al. Circulation 2006; 113: 2906-12
- 10 Feenstra J et al. Arch Intern Med 2002; 162: 265-70
- 11 Mamdani M et al. Lancet 2004; 363: 1751-6

Mini-Übersicht

Flugreisen und Venenthrombosen

Langanhaltendes Stillsitzen, wie es besonders bei Flugreisen vorkommt, kann das Risiko einer tiefen Venenthrombose und einer Lungenembolie erhöhen. Die Zeitschrift «Australian Prescriber» enthält in ihrem Heft vom Dezember 2009 zu diesem Thema eine Übersicht,¹ die hier kurz zusammengefasst wird.

Risiko für Gesunde

Das Risiko einer Thrombose oder einer Lungenembolie hängt von folgenden Umständen ab: Dauer des Fluges – lang andauernde Immobilisierung – Behinderung des venösen Rückflusses aus den Beinvenen – Verminderung des Blutflusses als Folge der Dehydratation während des Fluges. Reisende haben daneben eventuell individuelle Risikofaktoren wie z.B. die Verwendung oraler Kontrazeptiva oder eine Thrombose in der Vorgeschichte.

In einer grossen Studie wurde gezielt danach gesucht, ob einzelne Merkmale ein signifikant erhöhtes Risiko bedeuten. Flugreisen, die *weniger als 4 Stunden* (entsprechend etwa 4000 km) dauern, erhöhen das Risiko einer Thromboembolie praktisch nicht. Eine längere Flugdauer ist mit zunehmendem Thromboembolie-Risiko verbunden. Aber auch bei länger dauernden Flügen wird nur bei 1 von ungefähr 4500 gesunden Passagieren eine Thrombose (oder Embolie) manifest. Meistens ist eine solche Komplikation schon sofort und kurz nach dem Flug symptomatisch. 2 bis 4 Wochen nach einem Langstreckenflug entspricht das Risiko wieder demjenigen von Personen, die nicht geflogen sind.²

Auch gesunde Menschen können Risikofaktoren aufweisen, die für ein thromboembolisches Ereignis prädisponieren. Allgemein haben Frauen ein etwas höheres Risiko als Männer. Sitzen Gesunde während 4 Stunden unverändert in einem Flugzeugsitz, so lassen sich bereits Beinödeme beobachten. Bei übergewichtigen und relativ kleinen Personen ist damit zu rechnen, dass der venöse Rückfluss im Sitzen stärker als bei anderen Leuten beeinträchtigt ist. Da das Thromboembolie-Risiko vom Stillsitzen abhängt, ist es wohl nicht nur bei Flugreisen, sondern auch bei langen Busreisen u.ä. erhöht.

Bei gesunden und kranken Menschen bedeutsame Faktoren, die das Thromboembolie-Risiko bei Langstreckenflügen erhöhen, sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Die Pille

Orale Kontrazeptiva erhöhen das Thromboembolie-Risiko generell. Präparate der neueren «Generationen» sind in dieser Hinsicht eher problematischer als die älteren Levonorgestrel-haltigen Präparate.³

Tabelle 1: Was erhöht das Thromboserisiko bei einem Langstreckenflug?

Mässig erhöhtes Risiko

- Einnahme oraler Kontrazeptiva
- Übergewicht
- Geringe Körpergrösse
- Genetisch bedingte Thrombophilie
- Varizen

Deutlich erhöhtes Risiko

- Thrombose-Anamnese
- Kurz zurückliegende chirurgische Eingriffe
- Herzinsuffizienz
- Aktive Krebserkrankungen
- Kombination von Faktoren mit mässigem Risiko
- Sehr lange Flugreisen (>10'000 km)
- Langanhaltende Immobilität

Kontrazeptiva, die *nur Gestagene* enthalten, haben ein geringeres Thromboembolie-Risiko. In jedem Fall dauert es nach dem Absetzen einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Pille etwa 2 bis 3 Monate, bis das erhöhte Risiko verschwunden ist.

Prophylaxe für Personen mit geringem Risiko

Schlaf und Hindernisse im Mittelgang verunmöglichen oft ein regelmässiges Aufstehen und Herumgehen (Aktivitäten, die grundsätzlich einer Stauung in den Beinen entgegenwirken). Gemäss einer Studie belebt nach längerem Stillsitzen eine starke Flexion der Sprunggelenke gegen einen Widerstand den venösen Rückfluss in den Beinen. Der Nutzen anderer Massnahmen, die teilweise von den Fluggesellschaften empfohlen werden (reichliche Flüssigkeitszufuhr, Bewegungsübungen, Kompressionsstrümpfe) ist bisher nicht gesichert.⁴ Plättchenhemmer und Antikoagulantien sind bei Personen mit einem geringen Thromboserisiko nicht indiziert.

Reisende mit höherem Risiko

Die in der Tabelle 1 genannten Faktoren sind grundsätzlich dieselben, die auch unter anderen Umständen – ohne eine Reise – ein erhöhtes Thromboserisiko darstellen. Viele Fälle treten bei Personen auf, die primär nur ein mässig erhöhtes Risiko aufweisen.⁵

Als hohe Risiken müssen die Vorgeschichte einer Thrombose, eine aktive Krebserkrankung und eine Herzinsuffizienz bezeichnet werden. Individuen, die eine vererbte Gerinnungsstörung (z.B. eine Faktor-V-Leiden-Mutation) aufweisen, gehören ebenfalls zu denjenigen mit erhöhtem Risiko. Andererseits ist im Hinblick auf eine Flugreise ein generelles Screening bei Gesunden, die bisher keine Thrombose gehabt haben, nicht sinnvoll. Eine entsprechende Untersuchung kann erwogen werden, wenn eine eindeutige Familienanamnese von Thrombosen vorhanden ist oder bei Frauen unter oralen Kontrazeptiva.

Prophylaxe für Personen mit höherem Risiko

Bei Personen mit einem erhöhten Risiko muss für die risikoreiche Zeitperiode eines Langstreckenflugs grundsätzlich eine Antikoagulation in Betracht gezogen werden. In den Wochen nach einem orthopädischen Eingriff an den unteren Extremitäten ist dies besonders wichtig. Obwohl die Antikoagulation auch mit oralen Medikamenten durchgeführt werden kann, empfiehlt sich in der Regel die Injektion eines niedermolekularen Heparins kurz vor dem Flug (wie dies auch in der Schweiz üblich ist). Dabei soll dieselbe Dosis wie bei anderen Hochrisiko-Situationen verwendet werden (z.B. 5000 E Dalteparin = Fragmin®).

Zusammengefasst von E. Gysling

Literatur

- 1 Firkin F, Nandurkar H. Aust Prescr 2009; 32: 148-50
- 2 Kuipers S et al. PloS Med 2007; 4: 1508-14
- 3 Gysling E. pharma-kritik 2009; 31: 13-4
- 4 Schreijer AJM et al. Br J Haematol 2008; 144: 425-9
- 5 Lapostolle F et al. N Engl J Med 2001; 345: 779-83

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877
e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urs peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 31 (2009, 20 Nummern): 102 Franken
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2010 Infomed Wil. All rights reserved.

MARKENNAMEN

der im Text erwähnten Arzneimittel*

(A = in Österreich, D = in Deutschland)

Chloroquin

A: Resochin

D: Resochin

Cyclopentolat

A: Minims-Cyclopentolat

D: Zyklolat und andere

Ethosuximid

A: Petinimid, Suxinutin

D: Petmidan, Suxilep

Hydroxychloroquin

A: Plaquenil

D: Quensyl

Metronidazol

A: Anaerobex

D: Arilin, Clont, Flagyl u.a.

Mexiten

A: –

D: Tremaril

Tropicamid

A: Mydral u.a.

D: Mydriaticum Stulln, Mydrum

* Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Berücksichtigt wurden in erster Linie Markennamen, die von den Schweizer Namen abweichen.