



Therapie-Info

Informationen für Vertragspartner

Polypharmazie - Fortbildung in der WGKK

Inhalt

Vorwort	Seite 3
2005–2015 10 Jahre „Nachfolgende Kontrolle“	Seite 4
Preisentwicklung der Generika	Seite 6
Praktische Aspekte der inhalativen Therapie	Seite 8
Ausgewählte Interaktionen von Psychopharmaka	Seite 11
Polypharmazie - Fortbildung in der WGKK	Seite 15

Impressum und Offenlegung gemäß §§ 24, 25 Mediengesetz

Medieninhaberin und Herausgeberin: Wiener Gebietskrankenkasse, gesetzliche Krankenversicherung,
Wienerbergstraße 15-19, 1100 Wien, UID Nummer: ATU 16250401

Kontaktadresse: Mag.^a Eva Maria Berthold, Medizinische Behandlungsökonomie,
Telefon: +43 1 601 22-2234, E-Mail: eva-maria.berthold@wgkk.at

Vertretungsbefugte Organe der Wiener Gebietskrankenkasse:

Obfrau Mag.^a Ingrid Reischl, 1.Obfrau- Stellvertreter KommR Prof. Dr. Paulus Stuller,
2.Obfrau-Stellvertreter Bundessekretär Manfred Anderle,

Generaldirektor HR Ing. Mag. Erich Sulzbacher, Generaldirektor-Stellvertreter Mag. Johann Mersits

Aufsichtsbehörde: Die österreichische Sozialversicherung unterliegt der Aufsicht des Bundes.

Oberste Aufsichtsbehörde ist das Bundesministerium für Gesundheit.

Erscheinungsweise: unregelmäßig ca. 4x jährlich

Die Publikation und alle darin enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt.

Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die Meinung der Autorin/des Autors und nicht der Redaktion wieder. Sämtliche zur Verfügung gestellten Informationen und Erklärungen sind unverbindlich, die Wiener Gebietskrankenkasse übernimmt keine Gewähr oder Haftung für deren Richtigkeit oder Vollständigkeit und es können daraus keinerlei Rechtsansprüche begründet werden. Ebenso ist eine Haftung der Autoren ausgeschlossen.

Grundlegende Richtung des periodischen Mediums:

Fach- und Informationsblatt für die Vertragspartner/innen der Wiener Gebietskrankenkasse und Entscheidungsträger/innen im Wiener Gesundheitssystem

Druck: Wiener Gebietskrankenkasse, Wienerbergstraße 15-19, 1100 Wien

Satz- und Druckfehler vorbehalten

Bildquelle: Shutterstock, Bilderbox, WGKK und BGKK

Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Genehmigung der WGKK gestattet

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,

die aktuelle Ausgabe ist dem Schwerpunkt „Polypharmazie“ gewidmet. Der Wiener Gebietskrankenkasse ist es ein besonderes Anliegen für Risiken, die mit nicht-indizierter Polypharmazie verbunden sind, zu sensibilisieren und hier positiv entgegenzuwirken. Dahingehend stellt der Artikel „Ausgewählte Arzneimittelinteraktionen von Psychopharmaka“ von Univ. Prof. Dr. Martin Bauer mit dem Fokus auf das QTc-Zeit-verlängernde Potential von ausgewählten Arzneimitteln und der Zusammenstellung von Kern-Punkten für die Praxis eine gute Unterstützung dar.

Der Artikel von Dr.ⁱⁿ Elisabeth Melcher, die bei der Erstellung der neuen Arznei und Vernunft COPD Leitlinie¹ mitgewirkt hat, fasst kurz und prägnant zusammen, worauf bei der Wahl und der Anwendung von Inhalations-Devices zu achten ist.

10 Jahre ist es jetzt her, dass die „Nachfolgende Kontrolle“ eingeführt wurde – Brigit Prinz, bundesweite Koordinatorin der Nachfolgenden Kontrolle liefert in dieser Ausgabe einen Überblick über Entwicklungen, Zahlen, Fakten und Perspektiven für die Zukunft.

Preisentwicklungen von Generika beziehungsweise die Preisvorteile, die sich durch eine ökonomische Verschreibweise realisieren lassen sind wichtige Aspekte, um Ressourcen für neue, zum Teil sehr hochpreisige Therapien zur Verfügung stellen zu können.

Abschließend möchte ich wieder den Bogen zur Polypharmazie spannen: Wir freuen uns als Abteilung der Medizinischen Behandlungsökonomie, gemeinsam mit der ÄK, in Zusammenarbeit mit MR Dr. Wolfgang Werner, am 1. Juli erstmalig in den Räumlichkeiten der Wiener Gebietskrankenkasse eine Bezirksärzte-Fortbildungsveranstaltung zum Thema „Polypharmazie in der Allgemeinpraxis“ organisiert und veranstaltet zu haben und berichten kurz über diesen spannenden und lehrreichen Abend.

Ich wünsche Ihnen einen sonnigen und erholsamen Sommer,

mit freundlichen Grüßen,

Mag.^a pharm. Dora Müller
Pharmazeutin der Abteilung
Medizinische Behandlungsökonomie
Tätigkeitsschwerpunkt klinische Pharmazie

¹ http://www.arzneiundvernunft.at/uploads/140826-Leitlinie-COPD_472_DE.pdf

2005–2015 10 Jahre „Nachfolgende Kontrolle“

Dokumentation statt Bewilligung

Mit ersten Jänner 2005 trat die Heilmittel-Bewilligungs- und Kontroll-Verordnung (HBKV) in Kraft. Diese Verordnung regelt unter anderem, dass eine Verschreibung einer Arzneispezialität der hellgelben Box (RE 2) nur nach Anfertigung einer Dokumentation über die Einhaltung der bestimmten Verwendung erfolgen darf. Die HBKV beinhaltet die Grundsätze dieser Dokumentation (§ 3) und ihrer Nachfolgenden Kontrolle (§ 4) durch den chef- und kontrollärztlichen Dienst der Sozialversicherungsträger.

Wie alles begann ...

Ein Projektteam unter der Leitung der NÖGKK und mit Mitarbeit der WGKK, OÖGKK, VAEB wurde gegründet. Das Projekt schaffte die Voraussetzung für die Umsetzung des gesetzlichen Auftrages und stellte durch die organisatorischen, technischen sowie logistischen Maßnahmen eine möglichst bundesweit einheitliche Institutionalisierung der Nachfolgenden Kontrolle sicher. Von Vertretern (Experten) aller Krankenversicherungsträgern wurde ein System zur Durchführung erarbeitet, einheitliche Vorgehensweisen mit ressourcenschonenden Abläufen abgestimmt, Prozesse gestaltet und die dafür notwendige IT entwickelt. Die Umsetzung erfolgte nach Abstimmung mit dem Bundesministerium, den Landesärztekammern und nach datenschutzrechtlicher Genehmigung.

Eine vollständige und inhaltlich richtige Dokumentation beinhaltet:

- **Rezeptdaten:** die zur Identifikation der Patientin/des Patienten notwendigen Angaben (zumindest Name und Sozialversicherungsnummer) und die zur Identifikation der Arzneispezialität notwendigen Anga-

ben (Name der Arzneispezialität, Packungsgröße, Wirkstoffstärke, Darreichungsform und Anzahl der Packungen)

- **Dosierung und Datum der Verordnung**
- **Diagnose**, auf Grund derer das Arzneimittel verordnet wurde
- Der **Nachweis der bestimmten Verwendung** → Einhaltung der Regeln des Erstattungskodex (EKO). Es ist nachweislich festzuhalten, dass die durch den EKO bestimmte Regel in allen Bestandteilen zutrifft.
- Auseinandersetzung mit dem **Ampelprinzip**, sofern dies ein Regelbestandteil ist
- **Unterschrift** als Bestätigung der Vollständigkeit und Richtigkeit

Zahlen und Fakten¹

In den letzten 10 Jahren wurden mittlerweile **18.538 nachfolgende Kontrollen** bei 8.734 Verordnerinnen und Verordnern durchgeführt. Im Zuge der Kontrollen wurden **101.940 Dokumentationen** geprüft, das entspricht durchschnittlich rd. 6 Dokumentationen pro Verordner/in. **77,2 %** der Dokumentationen waren im 1. Halbjahr 2014 im Sinne der HBKV **vollständig und inhaltlich richtig**.

Wie geht es weiter ...

Das Ziel der Krankenversicherungsträger ist, die Qualität der Dokumentationen zu steigern. Im Rahmen einer Nachfolgenden Kontrolle stehen die Vollständigkeit einer Dokumentation im Vordergrund und die Absicht, allfällige Unklarheiten in Bezug auf die Erstellung einer Dokumentation abzuklären.

In der Praxis zeigt sich, dass oftmals bei den übermittelten Unterlagen, um sie als vollständig und inhaltlich richtig im Sinne der HBKV anerkennen zu können, Angaben fehlen. Deshalb starteten die Krankenversicherungsträger im 4. Quartal 2014 einen Pilotversuch.

Dem Ersuchen um Einsendung bestimmter Dokumentationen wurden Dokumentationsblätter beigelegt. Neben den zum Zeitpunkt der Verordnung gültigen Produktdaten des Medikamentes sowie den zu kontrollierenden Prüfdaten (diese werden vom Krankenversicherungsträger befüllt), enthält das Dokumentationsblatt die Möglichkeit, die Einhaltung der bestimmten Verwendung bei der Verschreibung dieses Arzneimittels entsprechend vollständig zu dokumentieren und dies mit der Unterschrift zu bestätigen. Die Verwendung dieser Blätter durch die geprüften Verordnerinnen und Verordner beruhte jedoch auf Freiwilligkeit.

Erste Evaluierungen zeigen, dass die Verorder/innen mit den zu befüllenden Dokumentationsblättern sehr zufrieden waren. Neben der hohen Akzeptanz der Dokumentationsblätter konnte auch eine Verbesserung der Qualität erzielt werden. Aus diesem Grund wird im nächsten Workshop der Expertinnen und Experten der Sozialversicherung entschieden, ob diese Vorgehenseise in den Echtbetrieb aufgenommen wird.

Zu guter Letzt ...

Diesen Artikel möchten wir zum Anlass nehmen, um uns bei allen Ärztinnen und Ärzten, deren RE 2-Dokumentationen bereits nachfolgend kontrolliert wurden, für ihre Bemühungen und für die gute Zusammenarbeit herzlich zu bedanken.

Birgit Prinz, NÖGKK
Bundesweite Koordinatorin der Nachfolgenden
Kontrolle

¹ Daten Statistiken 2005 bis 1. Halbjahr 2014

Preisentwicklung der Generika

Ein immer wieder genannter Einwand gegen die generische Verordnung ist die erwartete Preissenkung des Originärpräparates auf „Generikaniveau“. Ist dieser Einwand gerechtfertigt? Im Jahr 2014 wurden 11 Substanzen

erstmalig generisch verfügbar und in den EKO aufgenommen. Wie hoch ist deren Preisvorteil im Juni 2015?

Tabelle aller Substanzen, respektive Darreichungsformen, die 2014 erstmalig generisch im EKO verfügbar wurden:

Substanz	Monat der Aufnahme des 1. Generikums	Preis des Originärs ¹	Preis des kostengünstigsten Generikums ¹	Preisvorteil des Generikums in %
Raloxifen	2/2014	€ 26,20	€ 19,45	-26 %
Retardiertes Pramipexol	2/2014	€ 49,30	€ 31,85	-35 %
Telmisartan	5/2014	€ 19,70 ²	€ 6,50	-67 %
Capecitabin	5/2014	€ 176,05	€ 94,75	-46 %
Rivastigmin transdermales Pflaster	6/2014	€ 76,80	€ 58,25	-24 %
Mometason	6/2014	€ 10,90	€ 6,30	-42 %
Enalapril/ Lercanidipin	7/2014	€ 15,20	€ 11,20	-26 %
Telmisartan und Diuretika	7/2014	€ 19,35	€ 6,50	-66 %
Zoledronsäure 5mg ³	9/2014	€ 238,20	€ 139,70	-41 %
Escitalopram	10/2014	€ 9,60	€ 8,55	-11 %
Moxifloxacin	11/2014	€ 22,45	€ 14,45	-36 %

¹ Verordnungsstärkste Wirkstärke, Preisstand Juni 2015

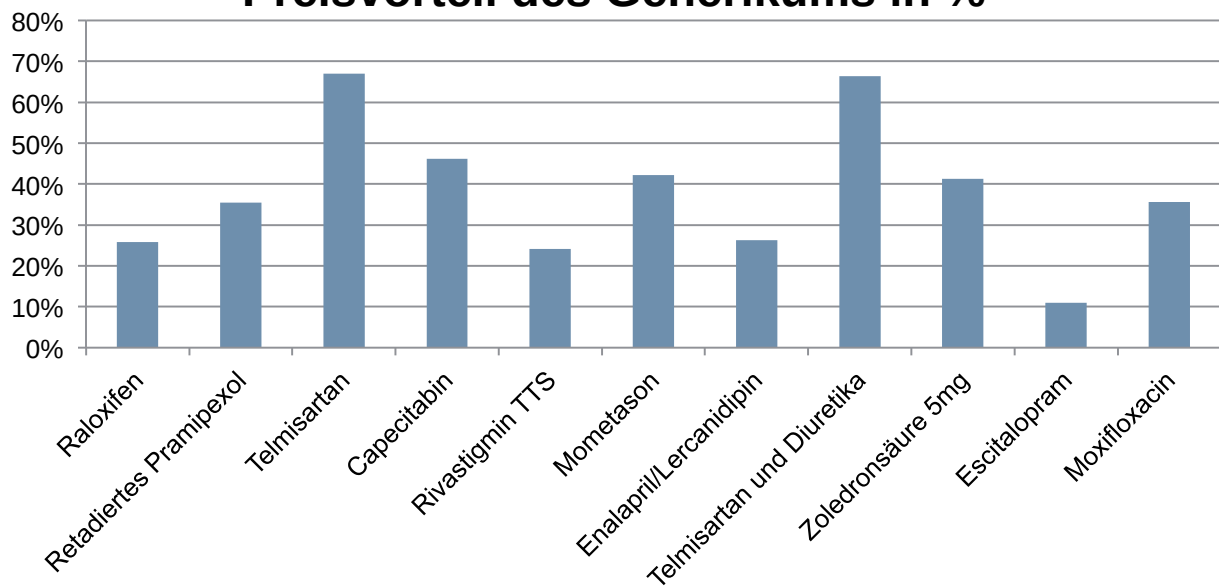
² seit Mai 2015 nicht mehr im EKO

³ Wirkstärke der Indikation Osteoporose

Da der Preisvorteil der Generika auch einige Quartale nach Erstaufnahme in den EKO bei durchschnittlich 38 % (Bandbreite 11 % bis 67 %) liegt, lohnt sich die generische Verordnung immer; zumindest für das österreichische Gesundheitssystem mit der Zielsetzung der Kostenübernahme aller Medikamente, die mit einem dokumentierten Patientennutzen verbunden sind⁴!

⁴ RÖV auszugsweise zur Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit von Verschreibungen § 2.
(1) Die Verschreibung von Heilmitteln oder Heilbehelfen durch den behandelnden Arzt ist zweckmäßig und wirtschaftlich, wenn die Verschreibung geeignet ist, den größtmöglichen therapeutischen Nutzen zu erzielen und die Behandlungskosten im Verhältnis zum Erfolg und zur Dauer der Behandlung möglichst gering zu halten.

Preisvorteil des Generikums in %



Preisvorteil des kostengünstigsten Generikums im Vergleich zum Originär (Preisstand Juni 2015)

Praktische Aspekte der inhalativen Therapie

Was zu beachten ist

Für die Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen stehen eine Reihe von wirksamen Substanzen zur Verfügung, die mittels Inhalation zu applizieren sind. Theoretisch gelangen die bronchialerweiternden oder antiinflammatorischen Medikamente mittels Inhalation nebenwirkungsarm und gezielt an den Wirkort, die tiefen Atemwege. In der Praxis zeigt sich aber oft, dass aufgrund insuffizienter bzw. fehlerhafter Inhalationstechnik der gewünschte Effekt gar nicht eintreten kann.

Ein europaweites Literatur-Review des Aerosol Drug Management Improvement Teams (ADMIT) hat ergeben, dass bis zu 50 % der Patienten in Europa nicht in der Lage waren, das verordnete Inhalations-Device korrekt anzuwenden. ^[1] Eine Studie an 3.811 Patienten, durchgeführt von Molimard et al. (2003), hat ergeben, dass 76 % der Patienten zumindest einen Fehler bei der Anwendung eines Dosieraerosols (pMDI) machten. Im Vergleich dazu wurde bei 49–55 % ein Anwendungsfehler bei der Verwendung eines Trockenpulverinhalators (DPI) dokumentiert. ^[2] Laut Levy et al. (2013) verwendeten 58 % der Patienten ihr Dosieraerosol nicht korrekt. ^[3] Schwere Anwendungsfehler waren laut Melani et al. (2011) weit verbreitet und fanden sich je nach Device bei 12–44 %. ^[4]

Vor der Verordnung einer inhalativen Therapie sollten daher einige Überlegungen angestellt werden, die die Anwendungssicherheit der Therapie gewährleisten.

Prinzipiell stehen 4 Inhalationssysteme zur Verfügung:

- Trockeninhalationssysteme (DPI – dry powder inhaler)
- Dosieraerosole (DA/pMDI – pressurized metered dose inhaler)

- Doppelstrahl-Impaktionsinhalator (DSII – Respimat®)
- Vernebler

Die Auswahl eines dieser Systeme bzw. des Devices, mit dem inhaliert werden soll, ist von den manuellen und kognitiven Fähigkeiten des Patienten, seinem inspiratorischen Atemfluss und den Eigenschaften des Inhalationssystems bzw. des Devices abhängig.

Trockenpulverinhalationen (DPI)

sind atemzuggetriggert, d.h. durch den inspiratorischen Sog wird die Einzeldosis aus dem Device freigesetzt.

Vorteil: geringe Ansprüche an die Koordinationsfähigkeit des Patienten bezügl. Freisetzung des Hubes und Einatmung.

Nachteil: für die optimale Medikamentendeposition im Bronchialsystem ist ein Inspirationsfluss von 50–60 l/min nötig.

Korrektur Anwendungsmodus:

- aufrechte Körperhaltung
- Device öffnen/laden
- entspannt max. ausatmen
- Mundstück zwischen die Zähne nehmen, mit den Lippen umschließen
- RASCH und tief einatmen
- Luft für 5 – 10 Sek. anhalten
- langsam ausatmen, aber nicht in das Gerät

Dosieraerosole (pMDI)

sind auch für Patienten mit geringeren Inspirationsflüssen, also für Patienten mit einer höhergradigen Einschränkung der Lungenfunktion, geeignet. Bei Dosieraerosolen ist aber eine exakte Koordination zwischen aktiver Auslösung

eines Hubes per Hand und tiefer Inhalation erforderlich. Bei insuffizienter Mund-Hand-Koordination empfiehlt sich die Verwendung einer Vorschaltkammer (Spacer) oder eines atemzuggetriggerten Devices, bei dem das Aerosol ab einem Inspirationsfluss von 28 l/min automatisch freigesetzt wird.

Korrekter Anwendungsmodus:

- aufrechte Körperhaltung
- DA gut schütteln (außer bei Lösungsaerosolen = Respimat), Schutzkappe abziehen
- entspannt maximal ausatmen
- Mundstück zwischen die Zähne nehmen, mit den Lippen umschließen
- DA drücken und GLEICHZEITIG LANGSAM tief einatmen
- Luft für 5–10 Sek. anhalten
- langsam ausatmen

Doppelstrahl - Impaktionsinhalator

erzeugt eine Aerosolwolke mit langsamer Austrittsgeschwindigkeit und sehr feiner Partikelgröße; geeignet für Patienten mit geringen Inhalationsflüssen, Koordinationsproblemen sowie für Patienten mit Tracheostoma.

Vernebler (Ultraschall- oder Düsenvernebler)

für Medikamente, die nicht als DPI oder pMDI/DA zur Verfügung stehen; für Patienten mit Koordinationsproblemen oder geringem Inspirationsfluss (ca. 10 l/min); Vernebler kommen häufig auch in der Pädiatrie zur Anwendung. Um ein geeignetes Inhalationssystem auszuwählen, müssen also zwei grundsätzliche Fragen beantwortet werden:

- 1) Wie hoch ist der Inspirationsfluss des Patienten, idealerweise gemessen mit einem inspiratorischen Peakflowmeter?



Patientengerechte Auswahl verbessert das Therapieergebnis

- 2) Wie kommt der Patient mit dem aufgrund der funktionellen Daten ins Auge gefassten Device zurecht?

Daraus ergibt sich, dass die Patienten nach sorgfältiger Schulung in der Handhabung des zu verordnenden Devices auch die Gelegenheit haben sollten, die Anwendung zu üben. Die Überprüfung der richtigen Inhalation sollte nicht nur vor der Erstversorgung, sondern auch im weiteren Verlauf immer wieder erfolgen, um ggf. auf ein besser geeignetes Device wechseln zu können.

Schulung und Überprüfung der Inhalationstechnik sind essentiell, da auch das beste Medikament nur dann helfen kann, wenn es überhaupt an den Wirkort gelangt.

OA Dr. Elisabeth Melcher
Leitung der Pulmologie
1. Medizinische Abteilung
Hanusch-Krankenhaus
Heinrich-Collin-Straße 30
1140 Wien

Literatur:

1. CROMPTON, C.K., BARNES, P.J., BROEDERS, M., CORRIGAN, C., et al., 2006. The need to improve inhalation technique in Europe: A report from the Aerosol Drug Management Improvement team. *Respiratory Medicine* 100: pp. 1479-1494.
2. MOLIMARD, M., RAHERSION, C., LIGNOT, S., DEPONT, F., et al., 2003. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *Journal of Aerosol Medicine* 16: pp. 249-54.
3. LEVY, M.L., HARDWELL, A., MCKNIGHT, E., HOLMES J., 2013. Asthma patients' inability to use a pressurised metered-dose inhaler (pMDI) correctly correlates with poor asthma control as defined by the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy: a retrospective analysis. *Primary Care Respiratory Journal* 22(4): pp. 406-411.
4. MELANI, A.S., BONAIVIA, M., CILENTI, V., CINTI, C., et al., 2011. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respiratory Medicine* 105: pp. 930-938.
5. ARZNEI UND VERNUNFT, 2014. *COPD Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*. [online] Wien: Arznei und Vernunft. Zugang via: http://www.arzneiundvernunft.at/uploads/140826-Leitlinie-COPD_472_DE.pdf am 23.02.2015.
6. KNIPEL, V., CRIÈE, C.P., WINDISCH, W., 2013. *Korrekte Inhalationstherapie: Einweisung mittels Internet-verfügbarer Filmsequenzen* - Eine Initiative der Deutschen Atemwegsliga e.V. *Pneumologie*. 67: pp. 157-161.
7. DEUTSCHE ATEMWEGSLIGA, 2014. *Richtig inhalieren*. [online] Bad Lippspringe: Deutsche Atemwegsliga e.V. Zugang via: <http://www.atemwegsliga.de/richtig-inhalieren.html> am 23.02.2015.

Ausgewählte Interaktionen von Psychopharmaka

1. Serotonin-Syndrom

Monoaminoxidasen (MAO) sind Enzyme, die Botenstoffe wie Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin spalten und dadurch deren Verfügbarkeit zur Signalübertragung verringern. Da über diesen Weg auch andere Monoamine, wie z. B. Tyramin, welches die Noradrenalin-Freisetzung triggert, abgebaut werden, kann es wiederum bei Hemmung der MAO z.B. zu Blutdruckkrisen kommen.

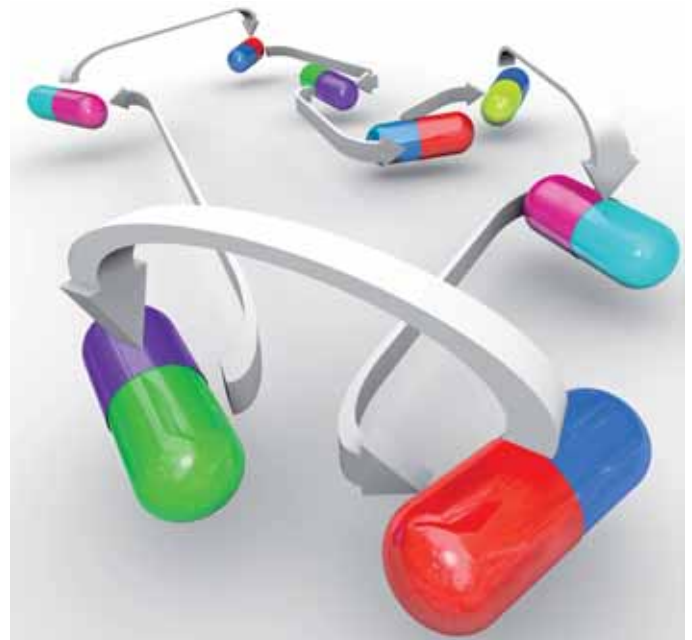
Die gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern wie Selegilin (über 10 mg Tagesdosis), Moclobemid oder Linezolid mit Arzneistoffen, die den Serotonin-Spiegel erhöhen (z.B.: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Fluoxetin, (Es-)Citalopram, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin) kann schwere Wechselwirkungen hervorrufen. Dabei auftretende Symptome können von Agitiertheit, Tremor, raschen unwillkürlichen Muskelzuckungen, gesteigerten Reflexen, Schwitzen, Schüttelfrost bis zu erhöhter Körpertemperatur reichen und auf die Entwicklung eines manchmal tödlich verlaufenden Serotonin-Syndroms hinweisen.

Der kombinierte Einsatz von SSRIs mit den sogenannten „nicht selektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmern“, auch als trizyklische Antidepressiva (TZA, z.B. Clomipramin, Amitriptylin, Maprotilin) bezeichnet, ist nicht empfehlenswert. Die beanspruchten Vorteile der SSRIs betreffend ihrer Rezeptorselektivität werden bei dieser Kombination mit den weniger selektiven TZA aufgehoben. Zudem kann es zu einer klinisch signifikanten, unerwünschten Arzneimittelwechselwirkung mit negativen Auswirkungen auf Sicherheit und Verträglichkeit auf Kosten der PatientInnen kommen¹.

2. QT-Zeit-Verlängerung durch Medikamente

Die mittlere QTc-Länge beträgt bei Gesunden circa 420 ms. Während bei Frauen eine maximale Länge von 470 ms und bei Männern von 450 ms noch als normal betrachtet wird, gelten QTc-Intervalle über 500 ms als deutlicher Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes (TdP)²⁻⁴.

Die verlängerte QT-Zeit ist Ausdruck eines verlängerten Aktionspotentials; daraus kann sich eine Arrhythmie entwickeln. Verlängerte QT-Intervalle können mit den Symptomen Schwindel, Benommenheit, Herzrasen, Präsynkope oder Synkope, Kaltschweißigkeit und Kurzatmigkeit in Verbindung gebracht werden und mit vent-



Arzneimittelinteraktionen können negative Auswirkungen auf Sicherheit und Verträglichkeit haben

rikulärer Tachyarrhythmie einschließlich TdP einhergehen. Als TdP wird in der Kardiologie eine Sonderform der ventrikulären Tachykardie bezeichnet, die durch ein spindelförmiges Bild der Kammerkomplexe im EKG gekennzeichnet ist und Herzfrequenzen von über 150 Schlägen pro Minute aufweist. Da sie in ein Kammerflimmern übergehen kann, handelt es sich um eine potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung. Bereits beim ersten Auftreten von TdP kann es zum plötzlichen Herztod kommen ⁷.

Risikofaktoren für QT-Zeit-Verlängerung (Tabelle):

Risikofaktoren für QT-Zeit-Verlängerung:

- Weibliches Geschlecht: 70% der Fälle von medikamenteninduzierten TdP wurden bei Frauen beobachtet. Frauen haben physiologisch bedingt eine etwas längere QT-Zeit.
- Zunehmendes Alter
- Herzkrankheiten (Kardiomyopathie, Myocardinfarkt, AV-Block), Bradykardie
- Angeborene Herzreizleitungsstörungen
- Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie
- Hämodialyse
- Neu aufgetretene Niereninsuffizienz (bei ungenügender Dosisanpassung von renal ausgeschiedenen Medikamenten)
- Verschreibung von ein oder mehreren Medikamenten, die eine QT-verlängernde Wirkung haben
- Medikamenteninteraktion, durch welche der Plasmaspiegel eines Medikaments mit QT-verlängernder Wirkung erhöht wird
- Genetik: Angeborene verlängerte QT-Zeit (Long-QT-Syndrom)

Beispiele für QT-Zeit verlängernde Arzneimittelkombinationen

Eine Vielzahl von Arzneistoffen kann zu einer Veränderung der QT-Zeit im EKG führen. Dies betrifft auch Pharmaka, die nicht primär am Herzen wirken, wie Psychopharmaka, Antihistaminika, Methadon und Antiinfektiva. So ist beispielsweise die Kombination von Citalopram mit bestimmten, QT-verlängernden Antibiotika (z.B.: Clarithromycin, Moxifloxacin) problematisch und daher laut Herstellerangaben kontraindiziert ^{11, 12, 13}. Besondere Gefahr besteht bei Verabreichung von hohen Dosen oder Kombination von QT-verlängernden Pharmaka sowie deren rascher intravenöser Infusion. Bei der Kombination zweier die QT-Zeit verlängernder Medikamente kommt es zu einem mehr als additiven Effekt; die Verlängerung der QT-Zeit erfolgt überproportional.

In den Jahren 2011 und 2012 wurden in Österreich 31.261 Verordnungen (Datenbasis: Maschinelle Heilmittelabrechnung von 13 österreichischen Krankenversicherungsträgern) ausgestellt, bei denen es zur potentiell gefährlichen Kombination zweier die QT-Zeit verlängernder Medikamente aus der Gruppe der Antipsychotika mit Citalopram, Escitalopram, Amantadin oder Domperidon kam. In vier Fünftel der Fälle wurde diese Kombination über mehr als zwei Monate beibehalten. Die orale Einnahme des Antipsychotikums Haloperidol verlängert die QT-Zeit im Mittel um 6 msec bei 15 mg, und 7 msec bei 30 mg Tagesdosis ⁸; zum häufig als Schlafmittel eingesetzten Prothipendyl liegen hierzu keine Daten vor. Kombiniert man die beiden Antipsychotika im Rahmen einer intravenösen Therapie, kann sich die QT-Zeit um über 50 msec verlängern ⁹.

Die Kombination von Antiarrhythmika wie z.B. Flecainid, Amiodaron, Dronedaron und Sotalol mit Domperidon, Amantadin, Citalopram oder



Achtung, einige Arzneistoffe können die QT-Zeit verlängern

Escitalopram sollte nicht erfolgen, wurde aber in den Jahren 2011 und 2012 österreichweit 3.480 mal verschrieben (Datenbasis: Maschinelle Heilmittelabrechnung von 13 österreichischen Krankenversicherungsträgern). Nebenwirkungen dürften wohl einer der Hauptgründe für das rasche Wiederabsetzen der Kombination gewesen sein. Selbiges gilt für die Kombination von Domperidon bzw. Amantadin mit SSRIs, welche im selben Zeitraum 4.924 mal verschrieben wurde. Vorsicht geboten ist bei Domperidon, besonders bei Kombination mit CYP-3A4-

Hemmern (z.B.: Azol-Antimykotika wie Fluconazol, Itraconazol¹¹), da es zu einer Erhöhung der Domperidon-Plasmaspiegel kommt. Zusätzliche Risikofaktoren für eine QT-Zeitverlängerung sind Tagesdosen von über 30 mg, relevante Elektrolytstörungen und eine bekannte Herzerkrankung. Weitere Risikofaktoren sind in der Tabelle genannt.

Worauf ist zu achten, wenn Medikamente, die die myokardiale Repolarisation beeinflussen, verabreicht werden?

- Ein EKG mit Bestimmung der QT-Zeit vor der erstmaligen Einnahme, dann regelmäßige Kontrollen (besonders nach Dosissteigerung)
- Potentiell gefährliche Wirkstoffkombinationen meiden
- Orale Gabe der intravenösen Verabreichung vorziehen
- Medikament möglichst niedrig dosieren, gegebenenfalls auf mehrere Einzeldosen aufteilen, langsam titrieren
- Dosisanpassung bei Leber-/Nierenfunktionsstörung und Arzneimittelinteraktionen durch CYP450-Hemmer
- Auf potenzielle Elektrolytverluste bei Diarrhö, Erbrechen, starkem Schwitzen, Mangelernährung und Diuretikatherapie achten
- Bei Verlängerung der QT-Zeit auf > 500 ms, normalem Serumkaliumspiegel und normaler QRS-Dauer sollte das Medikament auch bei Fehlen von Symptomen abgesetzt werden ^{4, 10}

Ass.Prof. Priv.-Doz. Dr. Martin Bauer
FA für Psychiatrie und Klinische Pharmakologie
Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie
Medizinische Universität Wien

References

1. MCMANUS P, MANT A, MITCHELL P et al. Co-prescribing of SSRIs and TCAs in Australia: how often does it occur and who is doing it? *British journal of clinical pharmacology* 2001; 51: 93-8.
2. VETTER VL. Clues or miscues? How to make the right interpretation and correctly diagnose long-QT syndrome. *Circulation* 2007; 115: 2595-8.
3. WENZEL-SEIFERT K, WITTMANN M, HAEN E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Deutsches Arzteblatt international* 2011; 108: 687-93.
4. HAVERKAMP H, DEUSCHLE M. Antipsychotikainduzierte QT-Verlängerung. [Antipsychotica-induced QT-prolongation]. *Nervenarzt* 2006; 77: 276-88.
5. KRASEMANN T, STROMPEN C, BLUMENBERG J et al. Changes of the corrected QT interval in healthy boys and girls over day and night. *European heart journal* 2009; 30: 202-8.
6. RIJNBEEK PR, VAN HERPEN G, BOTS ML et al. Normal values of the electrocardiogram for ages 16-90 years. *Journal of electrocardiology* 2014; 47: 914-21.
7. Plötzlicher Herztod unter Domperidon (Motilium, Generika). *Arznei-Telegramm* 2012; 43: 63.
8. MICELI JJ, TENSFELDT TG, SHIOVITZ T et al. Effects of Oral Ziprasidone and Oral Haloperidol on QTc interval in patients with Schizophrenia or Schizoaffective disorder. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 127-35.
9. SCHARFETTER J, FISCHER P. [QTc prolongation induced by intravenous sedation with Haloperidol, Prothipendyl and Lorazepam]. *Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation : Organ der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater* 2014; 28: 1-5.
10. STOLLBERGER C, HUBER JO, FINSTERER J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *International clinical psychopharmacology* 2005; 20: 243-51.
11. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND THE ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN, 2013. British National Formulary (BNF) 65 March – September 2013. London: *BMJ Group and Pharmaceutical Press*.
12. CREDIBLEMEDS, 2015. *QTDrugs Lists Select Drug Categories of Interest*. [online] Arizona: Crediblemeds. (letztes Update am 14.01.2015) Zugang via: <https://credible-meds.org> am 27.02.2015.
13. AUSTRIA-CODEX FACHINFORMATIONEN der angeführten Wirkstoffe
Zugang am 15.04.2015

Polypharmazie - Fortbildung in der WGKK

Industrieunabhängige Bezirksärzte- Fortbildungsveranstaltung zum Thema „Polypharmazie in der Allgemeinpraxis“ in der WGKK

Die Problematik rund um Polypharmazie und Arzneimittelwechselwirkungen wird immer mehr zum Thema. Nicht-indizierte Polypharmazie verursacht dem Gesundheitssystem nicht nur „unnötig“ Kosten – sie ist mit zahlreichen Risiken für die Gesundheit unserer Patientinnen und Patienten verbunden. Einnahmefehler, erhöhtes Risiko für Medikamentenwechselwirkungen, additive Nebenwirkungen und gesteigerte Hospitalisierungswahrscheinlichkeit sind Folgen von Polypharmazie. Mit steigender Medikamentenzahl sinkt die Compliance, was dazu führt, dass Patientinnen und Patienten ihre Medikamente nicht bzw. nicht richtig einnehmen.

Da es der Wiener Gebietskrankenkasse ein wichtiges Anliegen ist, Sie als unsere Vertragspartnerinnen und Vertragspartner zu unterstützen und hinsichtlich Polypharmazie zu sensibilisieren beziehungsweise dieser entgegen zu wirken, freuen wir uns, dass die WGKK mit der Ärztekammer, in Zusammenarbeit mit MR Dr. Wolfgang Werner erstmalig in den Räumlichkeiten der WGKK eine Bezirksärzte-Fortbildungsveranstaltung mit dem Titel „Polypharmazie in der Allgemeinpraxis“ abhalten konnte.

Als Vortragende konnten wir Univ. Prof. Dr. Martin Hohenegger von der Medizinischen Universität Wien, Institut für Pharmakologie und Univ. Prof. Dr. Gerhard Wirnsberger, von der

Medizinischen Universitätsklinik für innere Medizin Graz, klinische Abteilung für Nephrologie, gewinnen. Zudem hielt Mag.^a Dora Müller, Pharmazeutin der Abteilung Medizinische Behandlungsökonomie mit dem Tätigkeitsschwerpunkt klinische Pharmazie, einen Vortrag zum Thema „Ausgewählte Arzneimittel-Interaktionen in der Schmerztherapie“.

Univ. Prof. Dr. Hohenegger fasste Arzneimittel-Interaktionen aus der Sicht des Pharmakologen zusammen. Er erläuterte den Unterschied zwischen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Arzneimittelinteraktionen und gab jeweils anschauliche Beispiele für deren klinische Relevanz. Ebenfalls thematisierte er, dass genetische Polymorphismen eine zusätzliche, wichtige Rolle spielen: Individuen, die in CYP-Isoenzymen eine Mutation tragen, können somit eine veränderte Enzymaktivität aufweisen, die beispielsweise zu einer verminderten Wirkung des Arzneistoffs und dessen aktiven Metaboliten führen kann. Aufgrund der komplexen und unübersichtlichen Problematik der Polypharmazie verwies Prof. Dr. Hohenegger auf die Notwendigkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit als Basis für die Reduktion unangemessener Polypharmazie.

Mag.^a Müller widmete sich Arzneimittel-Interaktionen in der Schmerztherapie und beleuchtete ein Fallbeispiel¹ (Medikamenten-Liste siehe Kasten) – ein Patient², dessen Medikation zehn systemische Wirkstoffe umfasste.

¹ Hierbei handelt es sich um ein fiktives Fallbeispiel, das so praxisnahe wie möglich konstruiert wurde. Kein Anspruch auf Vollständigkeit.

Diese Informationen können medizinisches Fachwissen nicht ersetzen, weshalb insbesondere auf medizinische Besonderheiten des Einzelfalles Rücksicht genommen werden muss.

² eGFR (MDRD) 57 ml/min/1,73m²

● Lisinopril 20mg+ HCT 25mg	1-0-0
● Amlodipin 10mg	0-0-1
● Simvastatin 40mg	0-0-1
● Acetylsalicylsäure 100mg	0-1-0
● Clopidogrel 75mg	1-0-0
● Metformin 500mg	1-0-1
● Pantoprazol 20mg	1-0-0
● Ginkgo Extrakt 40mg	1-0-1
● Escitalopram 10mg	1-0-0

Beispielsweise könnte ein nicht-steroidales Antirheumatikum, in Kombination mit der angeführten Medikation eingenommen, zu einer Erhöhung des Blutdrucks, zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion (bis hin zu reversiblen, akuten Nierenversagen) und zu einem noch weiter erhöhten Blutungs-, Hyponatriämie- und Lactazidose-Risiko führen. Es wird zudem diskutiert, dass NSAR (vor allem Ibuprofen) – längerfristig vor Acetylsalicylsäure eingenommen – die kardioprotektive Wirkung von ASS mindern könnten.

Abschließend thematisierte Mag.^a Müller – unabhängig von der Schmerztherapie – Interaktionen, die bei dem präsentierten Fallbeispiel auch klinisch relevant sein könnten. Amlodipin kann den Plasmaspiegel von Simvastatin (Abbauhemmung über CYP3A4) erhöhen, weshalb Hersteller in dieser Kombination maximal 20 mg Simvastatin empfehlen. Hypokaliämie und Hypomagnesiämie stellen zusätzliche Risikofaktoren für das Auslösen einer Torsades de Pointes Arrhythmie dar, die bei Kombination eines Diuretikums mit dem QTc-verlängernden Escitalopram relevant sein können.

Der anschließende Vortrag von Univ. Prof. Dr. Wirnsberger war ganz der Polypharmazie- und Geriatrie-Praxis gewidmet. Er eröffnete seinen Vortrag damit, dass die Zahl der Arzneimittel-Interaktionen mit der Zahl von verschriebenen Medikamenten steigt – bei neun Wirkstoffen kann man zu Hundertprozent zumindest mit einer Interaktion rechnen. Er verwies auf eine Publikation (Leendertse et al., 2008) mit der Kernaussage, dass etwa 5,6% der Spitalsaufnahmen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen sind und dass etwa 46% davon als potentiell vermeidbar eingestuft wurden. Weiters hängt der Gesundheitszustand geriatrischer Patienten von der Zahl der potentiell inadäquaten Medikamente (PIM), die der Patient einnimmt, zusammen – je mehr „PIM-Medikamente“, desto schlechter war der Gesundheitszustand der betroffenen Patienten (Zhan et al, 2001).

Univ. Prof. Dr. Wirnsberger erläuterte physiologische Veränderungen und modifizierte Bedürfnisse im Alter – beispielsweise ist der Ernährungszustand von geriatrischen Patienten oftmals schlecht, was zu einer Abnahme des Serum-Albumins und somit bei stark eiweißgebundenen Medikamenten zu vermehrten Nebenwirkungen führen kann. Er betonte ebenfalls, „dass geriatrische Medizin Team-Arbeit ist“ und hob die Wichtigkeit eines „interdisziplinären Arztbriefes“ hervor – der, angefangen von der Anamnese über die soziale Versorgung, einem geriatrischen Assessment, einem entsprechenden Schmerzmanagement, einer diätologischen und physiotherapeutischen Beurteilung, einem pharmazeutischen Konsil bis hin zu einem detaillierten Therapieversuch mit einer geriatrischen Gesamtbeurteilung reichen sollte.

Das Miteinander von niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten und Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der WGKK war deutlich zu spüren und sorgte für eine sehr angenehme, fachlich

anregende Atmosphäre. Alles in allem war es ein überaus gelungener Abend, mit angeregten Diskussionen und viel Wissensvermittlung. Wir hoffen, dass wir damit einen Beitrag zur Visualisierung von nicht-indizierter Polypharmazie geleistet haben und bedanken uns bei unseren Vertragspartnerinnen und Partnern für das zahlreiche Erscheinen und die gute Zusammenarbeit.

Abteilung Medizinische Behandlungsökonomie
WGKK

Quellen:

Vortragsunterlagen von Univ. Prof. Dr. Martin Hohenegger und Univ. Prof. Dr. Gerhard Wirnsberger, mit deren freundlicher Genehmigung als Grundlage für den Artikel zur Verfügung gestellt.

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT (ADKÄ), 2015. *Drug Safety Mail 2019-09 vom 14.04.2015*. [online] Berlin: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Zugang via: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2015-09.html> am 17.06.2015.

AUSTRIA-CODEX FACHINFORMATIONEN der angeführten Wirkstoffe

BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND THE ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN, 2013. *British National Formulary (BNF) 65 March – September 2013*. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press.

CREDIBLEMEDS, 2015. *QTDugs Lists Select Drug Categories of Interest*. [online] Arizona: Crediblemeds. (letztes Update am 14.01.2015) Zugang via: <https://crediblemeds.org> am 27.02.2015.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA), 2015. *Updated advice on use of high-dose ibuprofen*. [online] London: European Medicines Agency. Zugang via: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ibuprofen_and_dexibuprofen_31/Position_provided_by_CMDh/WC500187136.pdf am 17.06.2015.

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 2013. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *European Heart Journal* 34: 1708-1715.

HEINRICH, S., WAGNER, A., GROSS, P., 2012. *Hyponatriämie. Medizinische Klinik Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 108: 53-58.

LEENDERTSE A.J., EGBERTS A.C., STOKER L.J., VAN DEN BEMT P.M. et al., 2008. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 168(17): pp. 1890-1896.

MEDIQ, 2015. *Interaktions-Check* [online] Brugg: MediQ – Qualitätszentrum für Medikamentensicherheit. Zugang via: <https://www.mediq.ch> am 17.06.2015.

ÖSTERREICHISCHER APOTHEKERVERLAG, 2015. *Austria Codex Interaktionen Web Applikation*. [online] Wien: Österreichischer Apothekerverlag. Zugang via: <http://www3.apoverlag.at/> am 17.06.2015.

PRESTON, C.L., 2014. *Stockley's Drug Interactions Pocket Companion*. London: Pharmaceutical Press.

SAPER, R.B., ELOMRE, J.G., PARK, L., 2014. *Clinical use of ginkgo biloba*. [online] Berlin:Wolters Kluwer UpToDate Zugang via: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-ginkgo-biloba> am 16.06.2015.

SOLOMON, D.H., FURST, D.E., CANNON, C.P., et al. 2015. *Nonselective NSAIDs: Adverse cardiovascular effects*. [online] Berlin:Wolters Kluwer UpToDate Zugang via: <http://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-adverse-cardiovascular-effects> am 17.06.2015.

STERNS, R.H., 2013. *NSAIDs: Electrolyte complications* [online] Berlin:Wolters Kluwer UpToDate (letztes Update am 03.10.2013). Zugang via: <http://www.uptodate.com/contents/nsaids-electrolyte-complications> am 05.02.2015.

STERNS, R.H., 2014. *Pathophysiology and etiology of the syndrome of inappropriate an-*

tiduretic hormone secretion (SIADH). [online] Berlin:Wolters Kluwer UpToDate (letztes Update am 15.07.2014). Zugang via: <http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-etiology-of-the-syndrome-of-inappropriate-antidiuretic-hormone-secretion-siadh> am 05.02.2015.

UPTODATE, 2015. *Lexicomp Lexi-Interact™* Online. [online] Philadelphia: Wolters Kluwer Health. Zugang via: <http://www.lexi.com/> am 02.06.2015.

ZHAN C., SANG J., BIERMAN A.S., MILLER M.R., et al, 2001. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*. 286(22): pp. 2823-2829.

Notizen

[illegible]

