

# **im blickpunkt**

INFORMATION FÜR VERTRAGSÄRZTINNEN UND -ÄRZTE



## **Statintherapie: Zielwerte und Kosten**

**Clopidogrel generisch verfügbar**

**Biosimilars**

B **KGK**

Burgenländische  
Gebietskrankenkasse

# Inhalt

Statintherapie	Seite 3
Clopidogrel (Plavix und Generika)	Seite 5
Klinisch relevante Interaktionen zwischen Clopidogrel und Protonenpumpen-Inhibitoren	Seite 6
Biosimilars und Einwände	Seite 10
Die Problematik der Polypharmakotherapie im Senium	Seite 13

## Impressum

Kontaktadresse:

Dr. Silvia Eder, Dr. Werner Krischka  
Chefärztlicher Dienst der Burgenländischen Gebietskrankenkasse  
Telefon: 02682/608, Kl. 1050  
E-Mail: [silvia.eder@bgkk.at](mailto:silvia.eder@bgkk.at) und [werner.krischka@bgkk.at](mailto:werner.krischka@bgkk.at)

DI Berthold Reichardt, Behandlungsökonomie  
Telefon: 02682/608 Kl. 1405, E-Mail: [berthold.reichardt@bgkk.at](mailto:berthold.reichardt@bgkk.at)

Druck:

Wiener Gebietskrankenkasse  
1100 Wien, Wienerbergstraße 15–19

Satz- und Druckfehler vorbehalten

Bildquelle: Bilderbox und WGKK

Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher  
Genehmigung der BGKK gestattet

# Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,

eine LDL-Senkung von 37% kann mit einem monatlichen Aufwand von € 9,00 (mit Simvastatin) oder € 30,40 (mit Atorvastatin) erreicht werden. Oder stellen Sie die Substanz in den Vordergrund, die auch in den klinischen Studien verwendet wurde? Dann verordnen Sie in der Primärprävention vor allem Pravastatin und Simvastatin.

Das derzeit umsatzstärkste Einzelpräparat ist ab sofort generisch verfügbar: Plavix. Für die Heilmittelökonomie ist Clopidogrel daher ein heißes Thema. Außerdem ist auch die medizinische Versorgungsqualität infrage gestellt, da der therapeutische Nutzen durch die Begleittherapie mit einem PPI verloren gehen könnte. Die Therapieempfehlung der SV-Träger lautet daher: generisches Clopidogrel und keine Begleitmedikation mit einem PPI!

Der Beitrag zur Polypharmakotherapie zeigt den Widerspruch in der ebm-basierten Therapieempfehlung auf. Einerseits soll jede patientenrelevante Diagnose adäquat behandelt werden, andererseits ist die Polypharmakotherapie eben nicht ebm-konform, da es dafür keine Daten gibt. Die Herausforderung besteht daher im Weglassen von Medikamenten, weil ein „Zuviel“ dem Patienten schaden kann und unnötig Geld kostet.

Die Wirtschaftlichkeit steht bei den Biosimilars im Vordergrund. Auch bei gentechnologisch hergestellten Medikamenten laufen die Patente aus. Wie bei den Generika gilt auch hier die Prämisse, dass die bevorzugte Verordnung von kostengünstigen Nachfolgepräparaten den Freiraum für Innovationen schafft. Stillstand bedeutet Rückschritt. Die Salzburger Ärzte haben das erkannt und sind die neuen „Meister“ im Verordnen von Generika und Biosimilars.

Freundliche Grüße  
DI Berthold Reichardt  
Behandlungsökonomie

# Statintherapie

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nach wie vor die Hauptursache von Morbidität und Mortalität. In Europa verursachen kardiovaskuläre Erkrankungen 4,35 Millionen Todesfälle pro Jahr und belasten zu 23 Prozent das gesamte Gesundheitsbudget.

Das **LDL-Cholesterin** stellt sicherlich den **Hauptrisikofaktor** der Atheroskleroseentwicklung bzw.

**Univ.-Prof. Dr. Christoph Ebenbichler,  
Klinische Abteilung für Innere Medizin I,  
Universitätsklinik für Innere Medizin,  
Medizinische Universität Innsbruck**

-progression dar. Neben anderen Therapieformen stellen HMG-CoA Reduktasehemmer (Statine) einen Meilenstein in der Therapie der Hyperlipidämie dar.

Die Strategie der aggressiven LDL-Cholesterinsenkung mit Statinen kann sicherlich die kardialen Ereignisse reduzieren, wenn auch nicht auf Null. Dies stimmt insbesondere für Patienten, die der Hochrisikogruppe nach den Richtlinien des National Cholesterol Education Programm angehören.

**Therapeutische Lebensstilmodifikation un-mittelbar bei Überschreiten des LDL-Cholesterin Zielwertes.**

**Medikamentöse Therapie**

- bei „sehr hohem“ und „hohem“ Risiko sofort
- bei mäßigem und geringen Risiko, wenn nach 3-monatiger Lebensstilmodifikation die obigen Schwellenwerte überschritten werden

**Ein hohes Risiko** eines Ereignisses besteht bei

- Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung (KHK) ohne Diabetes,
- manifester Atherosklerose in extrakoronaren Gefäßregionen und
- Typ II Diabetes mellitus sowie
- Patienten mit einem 10 Jahres-KHK-Risiko nach dem Framingham Risk Score von über 20 Prozent.

**In diesen Patientengruppen sollte ein LDL-Zielwert von unter 100 mg/dl erreicht werden.**

**Der Risikokategorie ‚sehr hoch‘** werden

- Patienten mit akutem Konorarsyndrom,
- Diabetiker mit KHK und

**Tabelle 1:** Cholesterinkonsensus der Austrian Atherosclerosis Society 2006

Risikokategorie	LDL - Zielwert	Schwellenwert für Einleitung einer medikamentösen Therapie
<b>sehr hoch</b> akutes Koronarsyndrom stabile KHK bei Diabetes mellitus Atheroskleroseprogredienz	<70 mg/dl	>70 mg/dl
<b>hoch</b> stabile KHK beim Nichtdiabetiker manifeste extrakoronare Atherosklerose Typ 2 Diabetes 10-Jahres-KHK-Risiko > 20%	<100 mg/dl	>100 mg/dl
<b>mäßig</b> 2+ Risikofaktoren (10-Jahres-KHK-Risiko < 20%)	<130 mg/dl	> 130 mg/dl
<b>gering</b> 0 - 1 Risikofaktor (10-Jahresrisiko meist < 10%)	<160 mg/dl	>190 mg/dl



**Bei Überschreiten des LDL-Zielwertes sollte zunächst der Lebensstil geändert werden.**

- Patienten mit Atheroskleroseprogredienz zugeordnet.

**In diesen Patientengruppen sollte ein LDL-Cholesterin-Zielwert von unter 70 mg/dl erreicht werden.**

Einige rezente, randomisierte klinische Studien haben die aggressive Lipidsenkung bei diesen Patientengruppen untersucht und die LDL-Cholesterinzielwerte unter 70 mg/dl bestätigt.

Die praktische Umsetzung dieser Leitlinien wird jedoch oft nicht erreicht. In dem in Österreich durchgeführten Hospital Screening Projekt zeigte sich, dass bei lediglich 52 Prozent der Patienten der Hochrisikogruppe der LDL-Cholesterin-Zielwert erreicht wird. Bei zwei Drittel der Patienten, die den LDL-Cholesterin-Zielwert nicht erreichten, wurde die bestehende Therapie fortgeführt, lediglich bei einem Drittel wurde die Therapie in Form einer Dosiserhöhung oder einer Änderung der Substanz adaptiert.

Statine sind aufgrund ihrer Wirksamkeit zur LDL-Cholesterinsenkung sowie ihres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils sehr häufig verwendete Substanzen. Die Wirksamkeit von Statinen ist natürlich substanz- und dosisabhängig, wobei eine Verdop-

pelung der Dosis im Allgemeinen lediglich eine um 6 Prozent höhere LDL-Cholesterinsenkung bringt.

In Österreich ist die Gesamtheit der lipidsenkenden Medikamente entsprechend dem Ampelprinzip unterschiedlichen Boxen zugeordnet. Mit Statinen der Grünen Box ist die Therapie zu beginnen. Bei Nichterreichen des Zielwertes kann auf ein Statin aus der Gelben Box bzw. auf die Kombinationspräparate gewechselt werden.

**Das wichtigste Kriterium zum Wechsel auf ein Präparat aus der Gelben Box ist das Nichterreichen des LDL-Cholesterin-Zielwertes. Die klinischen Daten sowie das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sind zu beachten. Die prozentuelle LDL-Senkung als Surrogatmarker der Wirksamkeit finden Sie in Tabelle 2.**

**Tabelle 2:**

Prozentuelle Reduktion von LDL-Cholesterin in Abhängigkeit von Statin und Dosis (zusammengefasst von 164 randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien) und die Monatstherapiekosten auf Basis KVP (Stand Feber 2010)

Substanz/ Dosis	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
<b>Atorvastatin</b>	-37 % € 30,40	-43 % € 46,70	-49 % € 46,70	-55 % € 46,70
<b>Fluvastatin</b>			-27 % € 9,55	-33 % € 7,50
<b>Lovastatin</b>		-29 % € 10,65		
<b>Pravastatin</b>		-24 % € 9,00	-29 % € 9,00	
<b>Rosuvastatin</b>	-43 % € 30,45	-48 % € 49,85	-53 % € 61,55	
<b>Simvastatin</b>		-32 % € 9,00	-37 % € 9,00	-42 % € 9,60

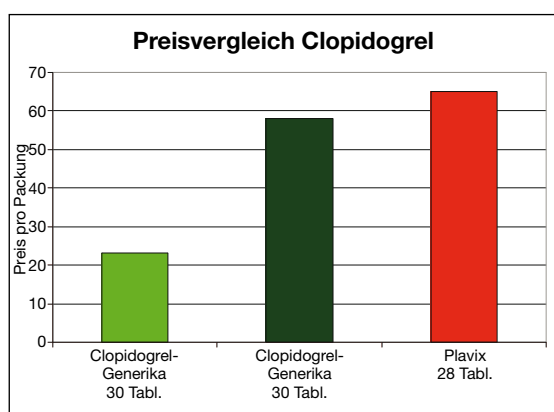
Referenz: Law MR, NJ Wald, AR Rudnicka. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. British Medical Journal 2003;326:1423-1427



# Clopidogrel (Plavix und Generika)

**Clopidogrel ist ab sofort mit großem Preisvorteil generisch verfügbar und im Grünen Bereich des EKO mit der IND-Regel „Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, wenn ASS nicht ausreichend oder kontraindiziert ist“, gelistet. Das Einsparpotenzial resultiert aus dem Preisvorteil von über 60 %:**

- Clopidogrel-Generika 75mg, 30 Stück ab € 23,25 im Grünen Bereich
- Clopidogrel-Generika 75mg, 90 Stück ab € 58,00 vorbewilligungspflichtig
- Plavix 75mg, 28 Stück € 64,95 RE2



## Aktuelle Versorgungsdaten

Analyse der Abrechnungsdaten mehrerer KV-Träger, 10 Quartale vom 1. Quartal 2007 bis zum 2. Quartal 2009:

SV-Träger	Patienten mit Clopidogrel
BGKK	2.809
KGKK	4.978
NÖGKK	17.602
OÖGKK	16.564
SGKK	4.648
StGKK	12.076

## Neueinstellungen, Therapieende

Im Durchschnitt werden bei den angeführten GKKs pro Quartal 28.040 Patienten mit Clopidogrel behandelt. Pro Quartal beginnen 14,0 % der Patienten die Therapie neu, 11,8 % beenden die Therapie und 1,8 % versterben.

## Diagnose akutes Koronarsyndrom

Die Therapiedauer ist entsprechend der Regelvorgaben des EKO von der Indikation abhängig. Bei einem atherosklerotischen Ereignis unter ASS ist eine Dauertherapie mit Clopidogrel erforderlich, und bei einem akuten Koronarsyndrom (ACS) ist die Therapiedauer mit maximal 12 Monaten limitiert. Die Realversorgung zeigt einen Anteil von 31 % der Clopidogrelpatienten, die die Therapie innerhalb von maximal 4 Quartalen beenden. Bei regelkonformer Versorgung liegt daher der Anteil der Patienten, die Clopidogrel nach ACS erhalten haben, bei 31 %. Auf diese Patienten entfallen 13 % der Verordnungen.

## Verbesserung der wirtschaftlichen Versorgungsqualität

Aus den derzeit verfügbaren medizinischen Studien wird die Regelvorgabe und Empfehlung für eine Therapie mit Clopidogrel bestätigt:

1. nach Therapieversagen unter ASS, was das häufigste Einsatzgebiet darstellt
2. limitierte Therapiedauer in Kombination mit ASS nach ACS

Durch die generische Verfügbarkeit von Clopidogrel ergibt sich ein enormes Potenzial, die Kosteneffizienz im Gesundheitswesen zu erhöhen. Plavix war im 1. Halbjahr 2009 mit über € 34 Mio (Basis KVP ohne USt) das umsatzstärkste Präparat in Österreich. Aus dem Preisvorteil der Generika ergibt sich daher ein Einsparpotenzial von ca. € 29 Mio pro Jahr. Aus diesen Einsparungen sollten Innovationen finanziert werden. Unser Gesundheitssystem und unsere Patienten brauchen diese Innovationen.

## Verbesserung der medizinischen Versorgungsqualität

Die Ärzteschaft wurde Anfang August 2009 darüber informiert, dass auf Grund eines Wirksamkeitsverlustes von Clopidogrel die gleichzeitige Gabe eines Protonenpumpenhemmers (PPI) vermieden werden soll. Die Abrechnungsdaten der SV-Träger zeigen, dass im September 2009 von allen Neueinstellungen auf Plavix 37 % im selben Monat auch einen PPI erhalten haben – die meisten davon mit gleichem Rezeptdatum wie Plavix.

# Klinisch relevante Interaktionen zwischen Clopidogrel und Protonenpumpen-Inhibitoren

**Clopidogrel gehört - gemeinsam mit den verwandten Substanzen Ticlopidin und Prasugrel - zur Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer.**

## PHARMAKOKINETIK

Nach oraler Aufnahme wird Clopidogrel rasch resorbiert. Der Arzneistoff, der ein Prodrug darstellt,

**Dr. Karin Ortner**  
**Anstaltsapotheke des Landeskrankums**  
**Mostviertel Amstetten**

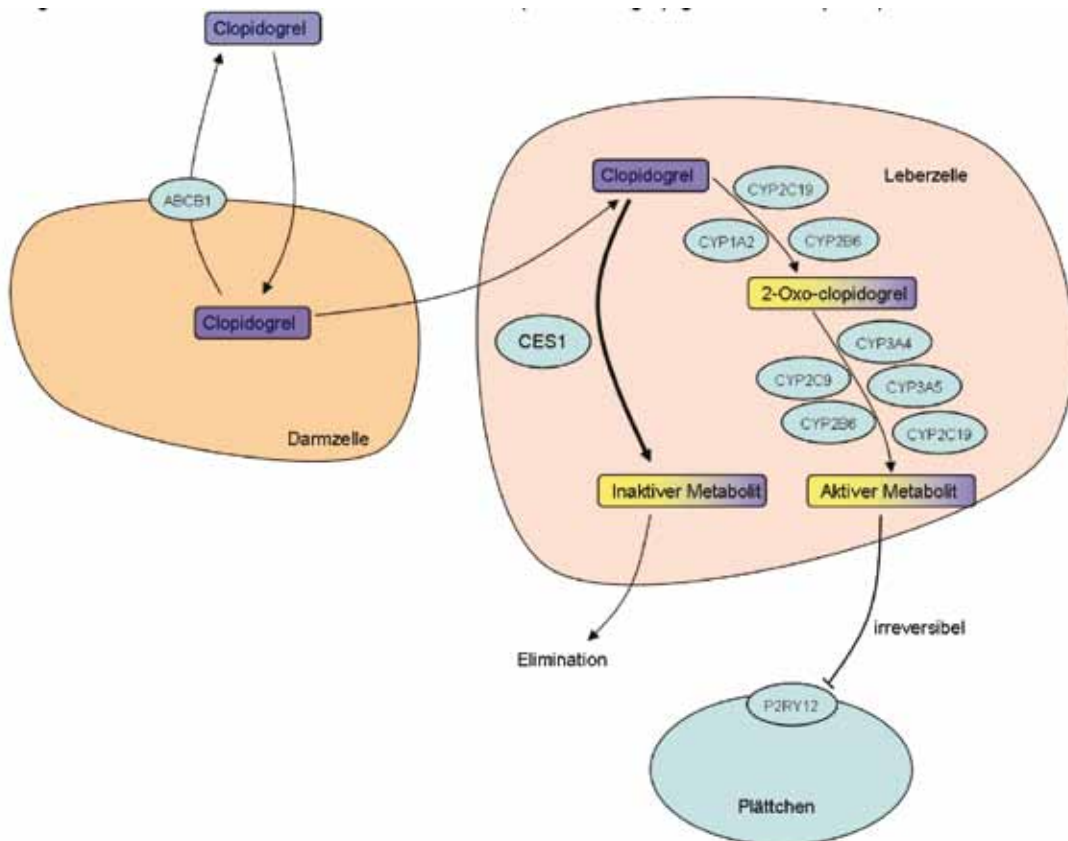
unterliegt in der Leber einem ausgeprägten First-pass-Effekt und kann im Plasma nur kurzzeitig nachgewiesen werden. Der in der Leber durch Esterasen gebildete Hauptmetabolit (85 %), ein Carboxylsäurederivat, ist ebenfalls unwirksam. (1)

## WIRKUNGSMECHANISMUS

Bei der hepatischen Biotransformation durch das Cytochrom-P450-System wird ein kleiner Teil des applizierten Clopidogrels durch Oxidation und nachfolgende Hydrolyse in den aktiven Metaboliten, ein Thiolderivat, umgewandelt. An der oxidativen Umwandlung sind vor allem die Cytochrome CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 und CYP3A4/5 beteiligt. Der aktive Metabolit blockiert die Bindung von ADP an den plättchenspezifischen Rezeptor P2Y12 und hemmt damit die Plättchenaggregation. Da die Bindung an den Rezeptor irreversibel ist, wird die Aggregation für die gesamte Lebensdauer der Plättchen (7–10 Tage) gehemmt. (2, 3)

## NON-RESPONDER

Kürzlich veröffentlichte Studien zeigten, dass das Ansprechen der Patienten auf Clopidogrel sehr variabel ist. 20–40 % der Behandelten zeigten keine



**Abbildung 1:** Wirkungsmechanismus von Clopidogrel

oder nur eine schlechte Hemmung der APD-induzierten Plättchenhemmung.

CYP2C19 ist eine der wichtigsten Untereinheiten des Cytochrom-Systems der Clopidogrel-Aktivierung. Ein genetischer Polymorphismus von CYP2C19 wird mit beeinträchtigter Metabolisierung des Arzneistoffes in Verbindung gebracht. Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte, dass Träger eines CYP2C19-Allels mit verminderter Funktion einen niedrigeren Spiegel des aktiven Metaboliten, verminderte Plättchen-Hemmung und eine höhere Rate an schweren kardiovaskulären Zwischenfällen haben. (3, 4, 5)

Durch diese Erkenntnisse sah sich die US Food and Drug Administration (FDA) 2009 veranlasst, die Herstellerfirmen aufzufordern, den Einfluss bestimmter genetischer Konstellationen näher zu untersuchen. (6)

## WECHSELWIRKUNGEN

Der Aktivierungsmechanismus von Clopidogrel über das Cytochrom-System ist durch Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen, die dieses System hemmen oder induzieren oder die selbst ein Substrat darstellen, anfällig für Störungen.

## ARZNEISTOFFE, DIE CYP2C19 HEMMEN oder INDUZIEREN – UND DER EINFLUSS DER PROTONENPUMPENHEMMER

Es gibt zahlreiche Arzneistoffe, die einen Einfluss auf die Cytochrom-Untereinheit CYP2C19 haben, wie z.B. Citalopram, Fluoxetin, Oxcarbazepin, Propanolol und Atorvastatin. Auch die Protonenpumpenhemmer (PPIs) können deren Aktivität hemmen. Verschiedene Studien liefern jedoch Hinweise darauf, dass es sich nicht um einen einheitlichen Gruppeneffekt der PPIs handelt, sondern dass die jeweilige Affinität zum CYP2C19 und die relative Bedeutung dieses Stoffwechselweges bei ihrer Elimination eine entscheidende Rolle spielt. (5). Verschiedene Studien versuchten in letzter Zeit, den Einfluss der verschiedenen PPIs auf die Wirkung von Clopidogrel zu untersuchen.

## ÜBERBLICK ÜBER DIE REZENTEN STUDIEN:

Eine kanadische Studie konnte für Patienten, die mit Pantoprazol behandelt wurden, kein erhöhtes Risiko während eines 90-tägigen Beobachtungszeitraumes aufzeigen. Wurden andere PPIs, wie Omeprazol, Lansoprazol und Rabeprazol verordnet, kam es dagegen zu einem Anstieg des Risikos für einen Myokardinfarkt um 27 %. (7)

Eine Analyse von Daten der Veterans Health Administration (VHA) umfasste 8205 Patienten mit der Diagnose „akutes Koronarsyndrom“ und einer Verordnung von Clopidogrel nach der Entlassung, wobei 64 % einen PPI und 36 % keinen PPI als Komedikation erhielten. Hier zeigte sich, dass die gleichzeitige Einnahme von Clopidogrel mit einem PPI auch nach Adjustierung mit einem signifikant erhöhten Risiko für Tod oder Rehospitalisierung wegen des erneuten Auftretens eines akuten Koronarsyndroms korreliert. Etwa 60 % der mit PPI behandelten Patienten erhielten Omeprazol, 2,9 % Rabeprazol, 0,4 % Lansoprazol und 0,2 % Pantoprazol. Ein großer Anteil des Kollektivs (36,7 %) wurde während des Beobachtungszeitraumes mit verschiedenen PPIs behandelt. Während für Omeprazol und Rabeprazol ein erhöhtes Risiko festgestellt werden konnten, konnten die Daten für Lansoprazol und Pantoprazol aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht ausgewertet werden. Während keine Abhängigkeit der kardiovaskulären Ereignisse von der PPI-Dosierung zu erkennen war, wurde eine Korrelation mit der Dauer der Anwendung der PPI beobachtet. (8)

Die Auswertung des französischen FAST-MI-Registers (French Acute non-ST- or ST-elevation myocardial infarction) ergab, dass bei Patienten mit einer bestimmten genetischen Variante von CYP2C19 und einer dualen Plättcheninhibition mit Clopidogrel und ASS nach Myokardinfarkt kardiovaskuläre Ereignisse häufiger auftraten. Die gleichzeitige Behandlung mit Omeprazol oder einem anderen PPI zeigte hier jedoch keinen Effekt auf die Wirksamkeit von Clopidogrel. (9)

Die randomisierte doppelblinde OCLA-Studie (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) untersuchte den Einfluss von Omeprazol auf die Kombination von Clopidogrel und Aspirin nach Implantation eines Koronarstents. In dieser Studie wurden 140 Patienten (ASS 75 mg/Tag und Clopidogrel 300 mg Startdosis, danach 75 mg/Tag) in 2 Gruppen geteilt und erhielten entweder 20 mg/Tag Omeprazol oder ein Placebo für 7 Tage. Die Plättchenreaktivität wurde mittels Bluttest gemessen und der Plättchenreaktivitätsindex als Vergleichswert herangezogen. Es konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass Omeprazol den Effekt von Clopidogrel auf die Plättchenaggregation signifikant senkt. (10)

Die COGENT-Studie wurde nach finanziellem Engpass des Sponsors Cogentus Pharmaceuticals nur mit 3627 anstatt 5000 Teilnehmern durchgeführt. Hier konnte kein Einfluss von Omeprazol auf die Wahrscheinlichkeit während der Therapie mit Clopidogrel ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, gezeigt werden. Der Unterschied zu anderen Studien, die ein gegenteiliges Ergebnis zeigten, wurde damit erklärt, dass diese Studien die Plättchenaggregation als Vergleichswert heranzogen und nicht das direkte Auftreten eines kardiovaskulären Zwischenfalls. (11)

Um zu untersuchen, ob es sich bei den beschriebenen Wechselwirkungen um einen Gruppeneffekt der PPIs handelt, wurde der Einfluss von Esomeprazol und Pantoprazol auf die Plättchenaggregation untersucht. Wie in der OCLA-Studie wurde die Plättchenreaktivität mittels vasodilatator-stimulated phosphoprotein (VASP) phosphorylation assay gemessen. Der Vergleich von Esomeprazol und Pantoprazol mit keiner PPI-Behandlung ergab keine erhöhte Plättchenreaktivität, wie sie in früheren Studien für Omeprazol nachgewiesen wurde. Dies könnte nach den Autoren eventuell durch eine stereoselektive Metabolisierung von Omeprazol durch CYP2C19 begründet sein. (12)

In der PRINCIPLE-TIMI 44 Studie (Prasugrel In Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation) wurde der Einfluss von PPIs mittels Aggregometrie untersucht. Hier zeigte sich, dass 6 Stunden nach der Gabe von 600 mg Clopidogrel und einem PPI die Hemmung der Plättchenaggregation signifikant niedriger war als ohne PPI, während die Verwendung von Prasugrel und PPI zu einer mäßigeren Hemmung führte. Als Gründe für diesen Effekt wurden einerseits eine verringerte oder verlangsamte Resorption von Clopidogrel oder Prasugrel durch den erhöhten pH-Wertes des Magens und andererseits eine mögliche Interaktion am CYP2C19 angenommen.

In der TRITON-TIMI 38 Studie (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel) wurde als Endpunkt das erneute Auftreten eines kardiovaskulären Zwischenfalls herangezogen. Hier zeigte sich, dass die Zusatzmedikation mit PPIs zu keinem erhöhten Risiko führte. Weiters wurde deutlich, dass die in-vitro-Ergebnisse der PRINCIPLE-TIMI 44 Studie nicht direkt auf die in-vivo-Verhältnisse umgelegt werden können. Leider wurden in beiden Studien verschiedene PPIs verwendet, aber bei der Auswertung nicht zwischen den einzelnen Substanzen unterschieden. Beim Vergleich der PRINCIPLE- und der TRITON-Studie ergaben sich für diese Studien zwei bemerkenswerte Resultate. Einerseits vermindern PPIs den Effekt von Clopidogrel und – wenn auch in geringerem Ausmaß – von Prasugrel. Dieser Effekt konnte in vitro durch die Vermessung von Blutproben gezeigt werden. Andererseits beeinflusst die Anwendung von PPIs gemeinsam mit den beiden Thrombozytenaggregationshemmern den klinischen Erfolg der Behandlung nicht. Dies gilt für alle PPIs einschließlich Omeprazol und Pantoprazol.

#### **Aus diesen Ergebnissen entstehen weiterführende Fragen:**

Warum führt der in-vitro messbare Einfluss von PPIs auf die Wirkung von Clopidogrel auf die Plättchenaggregation nicht zu schlechteren klinischen Ergebnissen? Möglicherweise ist der Grenzwert, der erreicht werden müsste, um auch klinisch das Bild einer Wechselwirkung zu zeigen, bei Clopidogrel zu hoch, um durch PPIs ausgelöst zu werden. Compliance könnte ein weiteres Problem darstellen. Es zeigte sich, dass die Compliance von Patienten, die an Studien teilnehmen, höher ist als von Patienten in normaler Umgebung. Patienten, die Thrombozytenaggregationshemmer gemeinsam



mit PPIs verschrieben bekommen, tendieren eher dazu, Clopidogrel aufgrund der Nebenwirkungen nicht mehr einzunehmen. (13)

### ALTERNATIVEN ZU PPIs

Zur Säuresuppression, z.B. bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit, ist eventuell die Gabe eines H<sub>2</sub>-Antagonisten wie Ranitidin indiziert und ausreichend, die Anwendung von Cimetidin ist aufgrund der zu erwartenden Wechselwirkungen nicht zu empfehlen. Bislang existieren keine Hinweise darauf, dass Ranitidin oder Antazida die Wirkung von Clopidogrel negativ beeinflussen.

### SCHLUSSFOLGERUNG

Zur Zeit gibt es noch nicht genug Daten, um eine mögliche Interaktion von Clopidogrel mit Protonenpumpen-Inhibitoren mit Sicherheit festzustellen oder auch auszuschließen. Einige Studien zeigen eine deutliche Interaktion von PPIs mit Clopidogrel auf in-vitro-Ebene, während andere Arbeiten nicht von einer möglichen Wechselwirkung mit Auswirkung auf den Erfolg der Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern ausgehen.

Bei Patienten, bei denen aufgrund einer entsprechenden Ulkusanamnese eine Gastroprotektion mittels PPI erforderlich ist, sollte ein PPI angewandt werden, bei dem eine Inhibition von CYP2C19 unwahrscheinlich ist. Aufgrund der vorliegenden Daten ist daher bei Omeprazol Zurückhaltung geboten.

Ob die verschiedenen Vertreter der Gruppe der PPIs klinisch relevante Unterschiede im Interaktionspotenzial mit Clopidogrel besitzen, muss in weiteren Studien noch geklärt werden. Prinzipiell sollte jede Behandlung mit einem PPI – wenn möglich – in einem eng begrenzten Zeitrahmen durchgeführt werden. Ob die zeitversetzte Gabe von Clopidogrel und PPIs eine Möglichkeit darstellt, die befürchtete Interaktion zu vermeiden, muss ebenfalls noch in Studien untersucht werden.

In die Fachinformation von Plavix und bei einigen Generikaanbietern wurde bereits ein Warnhinweis aufgenommen, dass die gleichzeitige Einnahme von Clopidogrel-haltigen Arzneimitteln und Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPIs) vermieden wer-



## Die gleichzeitige Einnahme von clopidogrelhaltigen Arzneimitteln und Protonenpumpenhemmern sollte vermieden werden.

den sollte, es sei denn, sie ist absolut notwendig. Clopidogrel kann bei Patienten, die diese Arzneimittelkombination erhalten, weniger wirksam sein. Plavix soll jedoch weiterhin eingenommen werden

#### Literatur:

- (1) The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos.* 2003, 31 (1), 53-59.
- (2) Clopidogrel. *Pharma-Kritik* 20/18
- (3) Antiplatelet Drug Clopidogrel Pathway. *PharmGKB.*
- (4) Clopidogrel und die Pharmakokinetik. Ein aktuelles Problem für die Regulatoren. *Pharmazie in unserer Zeit*, 2009, Vol. 38, Iss. 4, 360-367.
- (5) Das Interaktionspotential der Protonenpumpeninhibitoren. *Verdauungskrankheiten* 2002, 20, 26-31.
- (6) Genvariante schwächt Clopidogrel-Wirkung. *Deutsches Ärzteblatt*, 26. August 2009
- (7) A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009, 180(7), 699-700.
- (8) Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2009, 302, 937-944.
- (9) Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. 2009, 360, 363-375.
- (10) Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated with Aspirin. *Journal of the American College of Cardiology* 2008, Vol. 51, No. 3, 256-260.
- (11) COGENT: No CV events but significant GI benefits of PPI omeprazole. *Clinical Cardiology* 2009, September 24, Shelley Wood
- (12) Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *American Heart Journal* 2009, Vol. 157, No. 1.
- (13) Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *The Lancet* 2009

Verfügbare Biosimilars: Erythropoietin, Somatotropin, Filgrastim

Verordnete Biosimilars: Filgrastim teilweise

## Biosimilars und Einwände

Die Europäische Union hat 2004 die gesetzlichen Vorgaben für die Zulassung von „Biosimilars“ beschlossen. Damit sind Nachfolgeprodukte von biotechnologischen Arzneimitteln („Biologika“ wie z.B. Somatotropin, Erythropoetine, Zytokine usw.) gemeint, die nach Patentablauf des Originäranbieters nach einem erleichterten Zulassungsverfahren vermarktet werden dürfen. Da biologische Nachfolgeprodukte herstellungstechnisch bedingt strukturell nicht völlig ident mit dem Originalpräparat sind, wird nicht von „Biogenerika“ sondern von „Biosimilars“ gesprochen. Deren Wirksamkeit ist allerdings ident mit den Originalpräparaten, was in nicht-klinischen als auch klinischen Studien bestätigt werden muss. Die Inhalte des Zulassungsverfahrens wurden nach Einholung und Berücksichtigung der Vorschläge der betroffenen Erstanbieterfirmen fixiert und sind mit so hohen Auflagen zur biochemischen und medizinischen Wirksamkeit, der Vergleichbarkeit und Qualitätssicherung verbunden, dass nach Inkrafttreten dieser Bestimmungen die Originäranbieter einen zusätzlichen Dokumentationsbedarf zur Pharmakovigilanz haben.

**Einwand:** „Mit den Biosimilars wurden nur wenige Patienten behandelt.“

Die Zulassungsrichtlinien geben substanzbezogen die Patientenzahl vor, die für die Erteilung der Zulassung notwendig sind. Dies gilt auch für Originäranbieter: ohne Erfüllung der Zulassungsvorgaben keine Zulassung. Vermutete gesetzliche Mängel sollten folglich mit dem Gesetzgeber und nicht mit den verordnenden Ärzten diskutiert werden.

Bislang sind drei Substanzen als Biosimilars verfügbar und bei vergleichbarer medizinischer Wirksamkeit ist der Kostenvorteil der Biosimilars enorm:

- **Abseamed, Binocrit und Retacrit**

enthalten den Wirkstoff Epoetin und sind seit August 2008 für die onkologische Indikation im Grünen Bereich und für die nephrologische Indikation im Gelben Bereich des EKO.

Preisvorteile ausgewählter Wirkstärken:

- 1 Packung Abseamed oder Binocrit oder Retacrit zu 10.000 IE kostet um € 159,-- weniger

als die idente Wirkstärke und Packungsgröße von Erypo oder Neorecormon

- 1 Packung Retacrit 30.000 IE kostet um € 318,-- weniger als Neorecormon 30.000 IE
- 1 Packung Retacrit 40.000 IE kostet um € 221,70 weniger als Erypo 40.000 IE

- **Omnitrope**

enthält den Wirkstoff **Somatropin** und ist seit September 2008 im Gelben Bereich des EKO gelistet

Preisvorteil pro Jahrestherapie bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von 0,67mg:

- € 2.784,34 gegenüber Humatrope 12mg
- € 2.995,48 gegenüber Genotropin 5,3mg
- € 3.487,58 gegenüber Saizen 8mg
- € 3.764,37 gegenüber Norditropin simplex 15mg
- € 2.349,99 gegenüber NutropinAq 10mg

- **Ratiograstim, Zarzio**

enthalten den Wirkstoff Filgrastim und sind im Grünen Bereich des EKO

Preisvorteil:

- 1 Packung Ratiograstim bzw. Zarzio 30 Mio IE kostet um € 43,30 weniger als Neupogen 30 Mio IE
- 1 Packung Ratiograstim bzw. Zarzio 48 Mio IE kostet um € 88,70 weniger als Neupogen 48 Mio IE

**Einwand:** „Umstellungen auf ein Biosimilar sollen laut Expertenaussagen nicht gemacht werden.“

Das ist nicht das Thema. Die Anzahl der Tumoranämiepatienten, die ihre Therapie mit Epoetin vor August 2008 begonnen haben und noch immer erhalten, ist vernachlässigbar gering. Für unser Krankenversicherungssystem wäre es ausreichend, wenn alle Neueinstellungen und auch jetzt schon durchgeführte Umstellungen auf ein Biosimilar erfolgen würden. Bei Epoetin und Filgrastim wäre der Marktanteil nach wenigen Monaten bei über 90 %, bei Somatotropin wäre der Marktanteil nach einem Jahr bei 10–20 %.

## Me-too-Präparate

Der Patentablauf der biotechnologisch hergestellten Medikamente war voraussehbar und es wurden ähnliche Medikamente auf den Markt gebracht, die wiederum patentgeschützt sind:

- **Aranesp** (Darbepoetin), **Mircera** (Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta)
- **Neulasta** (Pegfilgrastim)

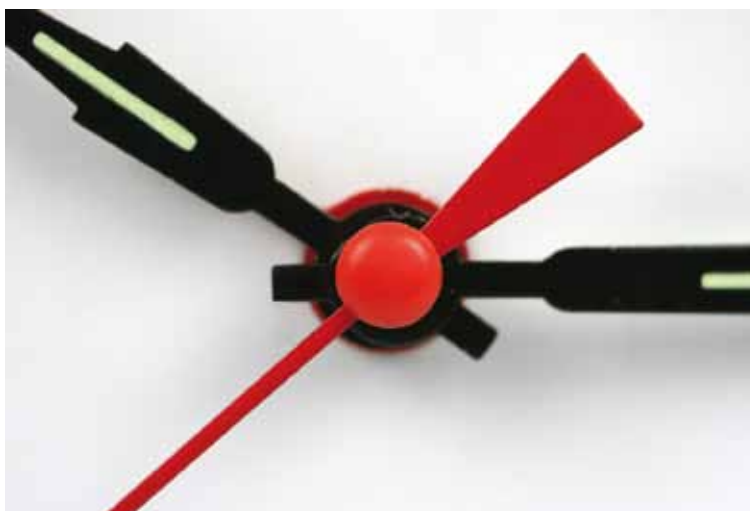
Sowohl bei Darbepoetin mit Epoetin als auch bei Pegfilgrastim mit Filgrastim kann ein Klasseneffekt sehr gut argumentiert werden. Dies wird in Übersichtsarbeiten bzw. Therapieempfehlungen genauso gesehen wie in Warnhinweisen (1-10).

Der Preisvorteil der Biosimilars ist gegenüber den wirkstoffähnlichen aber wirksamkeitsgleichen Me-too-Präparaten zum Teil noch größer als gegenüber den wirkstoffgleichen Originärpräparaten.

- Alle Therapieschemata mit den Biosimilars von Epoetin zu 10.000 IE, zu 30.000 IE oder zu 40.000 IE kosten monatlich um bis zu € 418,80 weniger als die Therapieschemata mit Aranesp 150mcg oder Aranesp 500mcg.
- Pro Chemotherapie wird in der Regel eine Packung Filgrastim 30 Mio IE bzw. 48 Mio IE oder Pegfilgrastim verordnet (11, und eigene Erhebungen). Die Therapie mit Ratiograstim 30 Mio IE bzw. Zarzio 30 Mio IE hat daher einen Kostenvorteil von € 943,30 pro Chemotherapiezyklus.

**Einwand:** „Umstellungen auf ein nicht substanzidentisches Biosimilar sind nicht zulässig und die Substanzen nicht vergleichbar.“

Innerhalb eines halben Jahres sind alle Patienten ohnehin Neueinstellungen. Außerdem zeigt eine Stichprobe der Abrechnungsdaten der SV-Träger von 2007, dass 23 % der mit G-CSF versorgten Patienten innerhalb eines Jahres zwischen Filgrastim und Pegfilgrastim gewechselt haben. Die Verneinung eines Klasseneffektes würde bedeuten, dass sowohl die Zulassungsbehörden als auch die Fachgesellschaften die zitierten Therapierichtlinien (1-8,10) falsch aufgesetzt haben.



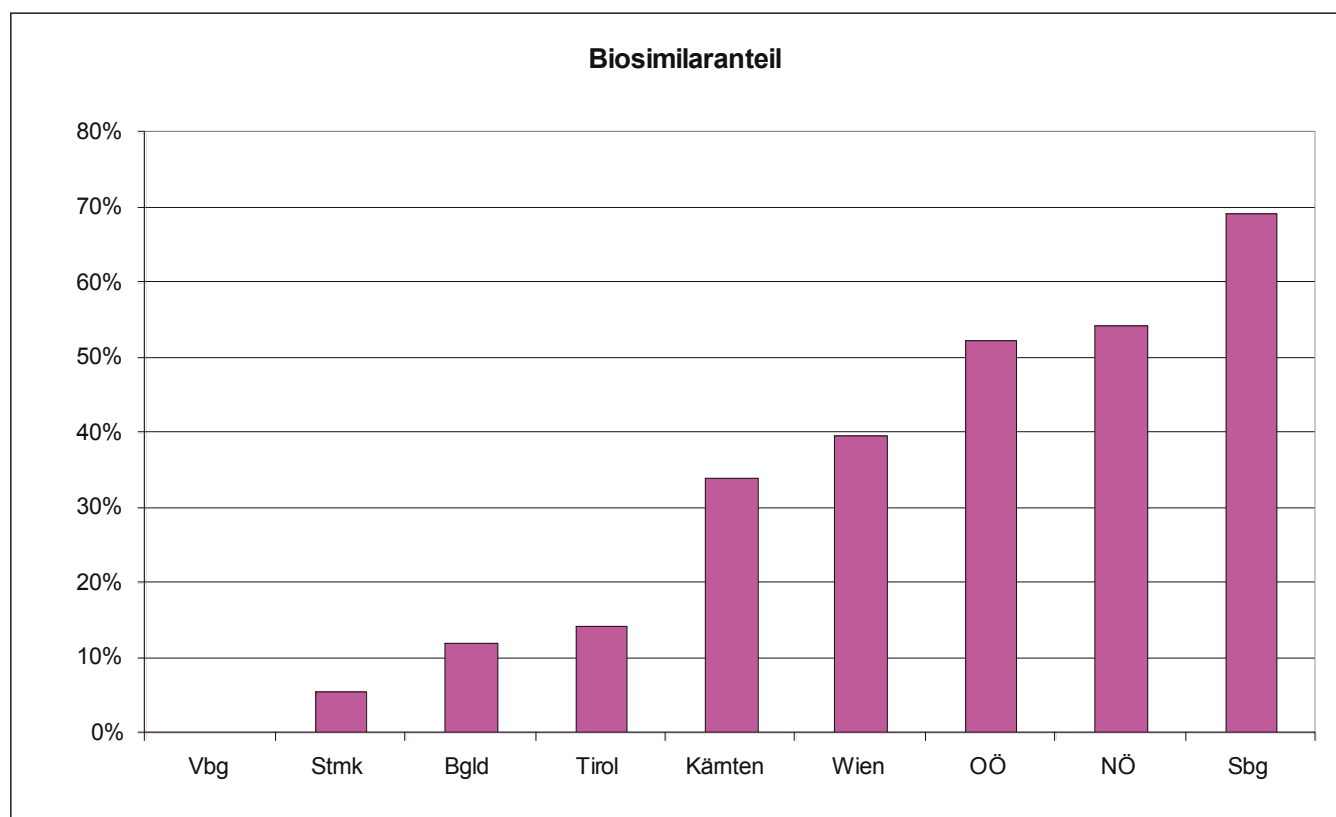
## Nach Ablauf der Patente von biotechnologisch hergestellten Medikamenten wurden nun die ersten Biosimilars in den EKO aufgenommen.

**Einwand:** „Mit der Verordnung hochpreisiger Originärpräparate unterstützen wir die Forschung.“

Diese Aussage steht im Widerspruch zur Realität in vielen Gesundheitssystemen. Es gelten jene als besonders innovativ, die eine starke Generikaförderung haben: Dänemark, Frankreich, Niederlande, Schweden, UK, USA. Darauf abgestimmt ist auch die Gesetzgebung mit einer Patentlaufzeit von 20 Jahren und nicht zB 100 Jahren. Während oft argumentiert wird, dass bis zu 13 Jahre der Patentlaufzeit für die klinische Entwicklung verloren gehen und nur eine kurze patentgeschützte Laufzeit zur Abdeckung des Forschungsaufwandes übrig bleibt, betrug die patentgeschützte Vermarktungszeit von Epoetin in Österreich 20 Jahre und von Neupogen 18 Jahre.

Im österreichischen Gesundheitssystem wird im internationalen Vergleich viel Geld für hochpreisige Onkologika ausgegeben, auch für Entwicklungen, die erst seit kurzem verfügbar sind (12). Damit hochpreisige Innovation auch in Zukunft dem österreichischen Gesundheitssystem leistbar sind, muss die Effizienz dort gesteigert werden, wo dies ohne Qualitätsverlust möglich ist. Die vermehrte Verordnung von Biosimilars ist eine sehr kosteneffiziente Strategie und bei den Wachstumsfaktoren der weißen Reihe weisen die ersten Rückmeldungen der Verordner auf eine breite Akzeptanz des Biosimilars Ratiograstim hin.

Grafik: Biosimilaranteil Filgrastim und Bundesland, August 2009



Alle angeführten Kassenpreise beziehen sich auf den Stand Jänner 2010.

Literatur

- (1) Bohlius J et al: Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3
- (2) Bohlius J et al: Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2009; 373: 1532-42
- (3) Newland AM, Black CD: Tumor progression associated with erythropoiesis-stimulating agents. Ann Pharmacother. 2008 Dec;42(12):1865-70
- (4) NICE technology appraisal guidance 142 Epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa for cancer treatment-induced anaemia
- (5) Bennett CL et al: Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA 2008 Feb 27;299(8):914-24
- (6) Bokemeyer C et al: EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer. 2007 Jan;43(2):258-70
- (7) Smith TJ et al: 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006 Jul 1;24(19):3187-205
- (8) Apro MS et al: EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer. 2006 Oct;42(15):2433-53
- (9) Gridelli C et al: Role of colony stimulating factors (CSFs) in solid tumours: results of an expert panel. Crit Rev Oncol Hematol. 2007 Jul;63(1):53-64
- (10) Herbst C et al: Prophylactic antibiotics or G-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients undergoing chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2009
- (11) Beschlussfassung der ATC-Arbeitsgruppe des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen am 30. Nov. 2007: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V
- (12) Wilking N et al: Comparator Report on Patient Access to Cancer Drugs in Europe, February 15, 2009



# Die Problematik der Polypharmakotherapie im Senium

International Symposium on Polypharmacy for the Elderly  
8. September 2009, Med. Universität Wien

Referenten aus Deutschland, den Niederlanden, Ungarn und Österreich berichteten bei einer Tagung in Wien über ihre spezielle Situation zum Thema Polypharmakotherapie im Alter. Im Anschluss daran wurde mit Teilnehmern aus sieben Nationen über Zukunftsmodalitäten diskutiert und ein Optionsmodell aufgezeigt.

Bezüglich des **Ist-Zustandes** wird festgestellt, dass die medikamentöse Versorgung der Generation der über 60-Jährigen in den präsentierenden Ländern im Sinne einer unkritischen Polypragmasie eine Überversorgung darstellt und daher als nicht zufrieden stellend beurteilt werden muss. Direkte Vergleiche zwischen den vier Ländern sind wegen der Uneinheitlichkeit der Analysen nicht exakt möglich, wobei die Situation bei uns in Österreich bedenklich, aber keinesfalls schlechter ist. Am meisten betrifft die Polypharmakotherapie das Herz-Kreislaufsystem, Nervensystem, Blut und Alimentation (ATC Codes C, N, B und A).

Von Polypharmakotherapie wird gesprochen, wenn die PatientenInnen mehr als fünf Wirkstoffe zugleich erhalten. In der untersuchten Gruppe der 60 bis 69-Jährigen imponiert die Gruppe derer mit 5-8 eingenommenen Substanzen mit einem 25 %-Anteil, die Patienten mit 9 bis 12 und >13 eingenommenen Substanzen haben einen Anteil von je 14 %. Die Anzahl derer mit >13 eingenommenen Substanzen steigt in der Gruppe der 70 bis 79-Jährigen auf 24 % und ab dem 80. Lebensjahr auf knapp 30 %. Erschwerend kommt dazu, dass zusätzlich etwa 15 % OTC Präparate eingenommen werden (1).

Die Situation multimorbider geriatrischer PatientInnen ist ungleich schwieriger als die von „normalen“ älteren Personen, wobei für beide Gruppen hinterfragt werden muss, ob diese Personen im Stande sind ihre Medikation dahingehend zu managen, dass bei den Betroffenen

- die Feinmotorik ausreicht, um die Einnahme durchzuführen (wie z.B. Verpackung, Tabletten-Teilung, Tropfenzählung)
- die kognitive Kompetenz besteht, die Verschreibung umzusetzen (z.B. Einnahmezeit)
- die Notwendigkeit der Therapie erkannt wird (Priorisierung, Bedarfsmedikation).

Bei 50 % der PatientInnen und 25 % der Verschreiber besteht eine Überschätzung der diesbe-

züglichen Fähigkeiten, was durch mangelnde oder fehlende Unterstützung bei 32 % der unter-80-Jährigen und 43 % der über-80-Jährigen verschärft wird.

## Arztbezogene Faktoren

Einerseits muss vermehrt auf Dosierungen und potentielle Interaktionen Rücksicht genommen werden, was rein in der Verantwortung des Verschreibers liegt. Dasselbe gilt für die Verordnung von Medikamenten, die für alte Menschen unangemessen sind. Entsprechend der Beer's-Liste sind zahlreiche Präparate für ältere Kranke nicht geeignet (2,3), und die meisten unerwünschten Nebenwirkungen treten bei der Gabe von

- lang wirkenden Benzodiazepinen,
- Nifedipin und
- Amitryptilin auf.

Andererseits sollte bei jeder Verschreibung die Notwendigkeit hinterfragt bzw. eine Priorisierung gemacht werden. Die Substanzen

- Pentoxiphyllin,
- Ginkgo biloba,
- Allopurinol und
- Magnesium Salze

werden neben anderen sehr oft verschrieben (4), haben aber letztendlich keinen oder nur geringen therapeutischen Wert. „Ut aliquid fiat“ ist hier der absolut falsche Weg.

Doppelverschreibungen, vor allem bei Benzodiazepinen und Diuretika, sind ein zusätzliches Problem, das leicht vermieden werden kann (4).

**Ineffektive Therapien sind nicht nur teuer, sondern auch ein großes Risiko für die PatientInnen.**

## Patientenbezogene Faktoren

Die erhöhte Plasmakonzentration eines Wirkstoffes führt neben einer Reduktion der Metabolisierung auch zu einer Abnahme der Rezeptoraktivität im Alter. Des Weiteren bergen die Abnahme der Homöostase und die Multimorbidität negative Effekte. Parallelbehandlungen und mangelnde oder abnehmende Compliance verschärfen die Situation zusätzlich, sodass negative Reaktionen leichter entstehen. Die nachlassende Nierenfunktion und der Einsatz von Antipsychotika bei Verhaltensstö-



## Für die Tabletteneinnahme reicht oft die Feinmotorik nicht aus.

rungen stehen hier an erster Stelle bei bis zu 95% der Bewohner von Seniorenheimen (5).

Parkinsonismus, Bewegungsunruhe, muskuläre Dystonie und tardive Dyskinesie sind die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen einer antipsychotischen Therapie, meistens basierend auf Dosierungsfehlern.

Auf Grund der im Senium veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik empfiehlt sich, Therapien mit niedrigen Dosen zu beginnen und bis zur optimalen Dosierung langsam aufzutitrieren („Start slow, go slow“)

### Sturzrisiko im Alter

Psychopharmaka sind allgemein einer der größten Risikofaktoren der „Fallsucht“ mit einer relativen Risikorate von 28,3 %, gefolgt von Antiarrhythmika, Digoxin und Diuretika (6).

Im Rahmen der Polypharmakotherapie stellt die Gabe von einer Risikosubstanz bereits eine erhöhte Sturzgefahr dar. Dass dadurch auch das Frakturrisiko steigt ist evident. Neben den Antipsychotika ist hier auf das deutlich erhöhte Risiko bei SSRI-Gabe hinzuweisen. Das Absetzen der Sturz-Risiko-Me-

dikamente (insbesondere der Sedativa, aber auch cardio-vaskulärer Präparate) führt nachgewiesen zum Erfolg einschließlich einer Verbesserung der gesamten Bewegungssituation (7). Die Problematik des Absetzens kann minimiert werden, wenn bestimmte Medikamente erst gar nicht eingesetzt werden. Dies gilt entsprechend der Beer's Liste besonders für die Benzodiazepine.

#### Substanzen mit hohem Sturzpotenzial

Sedativa, Antidepressiva, Antihypertensiva, Analgetika, Antivertiginosa

#### Substanzen mit geringerem Sturzpotenzial

Nitrate, Antiarrhythmika, Betablocker-Augentropfen, Neuroleptika, Antidiabetika, Nikotinsäure, Urolog. Spasmolytika

### Arzneimittelinteraktionen

Wenn man bedenkt, dass 2 Medikamente ein Risiko für Interaktionen von 13 % in sich tragen, dies bei 4 Medikamenten auf 38 % und bei 7 Medikamenten auf 82 % ansteigt, so ist die pharmakologische Polypragmasie, insbesondere beim älteren Menschen, tunlichst zu reduzieren. Wenn man weiters bedenkt, dass es bei möglichen Interaktionen entweder zu keinen (62 %) oder in 24 % der Fälle zu insignifikanten Wechselwirkungen kommt, bleiben 10 % klinisch relevante Wirkungen übrig und zusätzlich 4 % gefährliche Nebenwirkungen. Hier ist neben den reinen arzneimittelbezogenen Wechselwirkungen zusätzlich an die extrinsische Beeinflussung durch Umwelt, Nikotin, Alkohol, ärztliches Therapiemanagement und die Marktsituation hinzuweisen. In einem zweiten Schritt sind auf intrinsischer Seite neben Alter und Organfunktionen, Nebenerkrankungen, Genetik, Geschlecht und Rasse zu berücksichtigen.

Neben diesem pharmakospezifischen Problembe- reich können zusätzlich von den PatientenInnen noch Irrtümer und falsche Interpretationen von An- weisungen zu negativen Auswirkungen führen.

**Es darf nicht sein, dass wir die Therapie der Therapie therapieren.**

### Empfehlungen

Ziel des Symposiums war Empfehlungen für die Praxis zu erarbeiten. Die Beer's Liste darf als Ba-

sisliteratur in keiner Praxis fehlen, obwohl sie keinen Anspruch auf Vollständigkeit stellt, aber auch klinisch nicht relevante Substanzen enthält.

– Auf Grund der Häufigkeit von Interaktionen ist folgende Reihung der Wirkstoffgruppen vorzunehmen:

1. SSRI
2. Betablocker
3. ACE-Hemmer
4. NSAR
5. Ca-Antagonisten
6. Penicilline
7. Glucocorticoide oral

**Marcoumar und Diclofenac** (vorwiegend im stationären Bereich), durch Kombination verursachte Blutungen stellen 50% aller Interaktionen dar.

**SSRI und NSAR** (Risiko der gastrointestinalen Blutung steigt um das 16-fache) ist die häufigste Ursache von Wechselwirkungen in der täglichen ambulanten Praxis.

**NSAR und ASS** reduziert die cardioprotektive Wirkung der Acetylsalicylsäure.

**SSRI und Tamoxifen** wirkt sich negativ auf die Wirkung von Tamoxifen aus.

**Clopidogrel** kann in seiner Wirkung durch Atorvastatin bzw. Ca-Antagonisten bzw. PPI eingeschränkt werden.

– Kombinationspräparate können die Behandlung vereinfachen, werden aber die Polypharmakotherapie nicht reduzieren. Es ist daher notwendig, dass jeder Verschreiber die einzelnen aktiven Substanzen kennt einschließlich ihrer Evaluierung. Für die Einleitung der Behandlung und die Dosistitration sollen die Einzelsubstanzen eingesetzt werden. Die Verfügbarkeit eines Kombinationspräparates alleine darf die Wahl nicht beeinflussen. Bei Einhaltung dieser Schritte können eine Verbesserung der Verträglichkeit und der pharmakologischen Wirksamkeit, die Erhöhung der Compliance sowie eine Kostenreduktion erzielt werden.

Es sind aber auch die Nachteile der Kombination ins Kalkül zu ziehen, wie die geringere Flexibilität beim Dosieren oder unnötiges Therapierisiko. Daher sind auch Kombinationen mit unklarem Nutzen wie z.B. ein Erkältungsmix oder Schmerzkombinationen zu

meiden. Dies gilt besonders auch im Hinblick auf die unkontrollierte Einnahme von OTC-Präparaten. Eine „Polypille“, wie etwa die Post-Herzinfarkt-Alles-Kombination, ist heute lediglich als Idee für die Zukunft zu sehen.

Der konsensuelle Abschluss der Veranstaltung brachte folgende Empfehlungen:

- Beratung und Training der Verordner extramural und intramural mit Qualitätskontrolle der Therapieempfehlungen
- Intra – extramurale Schnittstellenverbesserung
- Kommunikationsverbesserung Spezialist - Hausarzt
- Eine Kennzeichnung von Arzneimitteln mit hohem Interaktionspotenzial ist einzufordern.
- Verbesserung von e-health und Unterstützung durch entsprechende Software.
- Kommunikation aller Beteiligten insbesondere bezüglich OTC-Präparaten und doctor shopping
- Priorisierung notwendiger Medikation nach dem Motto: weniger ist manchmal mehr
- Regelmäßige Wartung der Patientenkarteien
- Nur Kombinationspräparate mit klarem therapeutischem Nutzen einsetzen, der mit freier Kombination nicht erreicht werden kann.
- Bessere Integration der Geriatrie in die medizinische Ausbildung
- Leicht verständliche Beipackinformationen
- Klinische Studien mit geriatrischen Patienten

Literatur:

- (1) Fischer J. et al.: Polypharmacy and possible interactions in the elderly. Poster beim „International Symposium on Polypharmacy for the Elderly“. 8. September 2009, Medizinische Universität Wien
- (2) Beers M.H. et al.: Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. Arch. Intern. Med. 1991 Sep.; 151 (9): 1825 - 32
- (3) Fick D.M. et al.: Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch. Intern. Med. 2003 Dec.; 163 (22): 2716 - 24
- (4) Schuler J. et al.: Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. Wien Klin Wochenschr. 2008; 120:733-741
- (5) Saltz B.L. et al.: Recognizing and Managing Antipsychotic Drug Treatment Side Effects in the Elderly. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004; 6 (Suppl 2):14-19
- (6) Leipzig R.M. et al.: Drugs and falls in older people: a systematic review and metaanalysis: I. Psychotropic drugs, II. Cardiac and analgesic drugs. J Am Geriatr Soc. 1999; 47(1):30-39 & 40-50
- (7) Van der Velde N. et al.: Risk of falls after withdrawal of fall-risk-increasing drugs: a prospective cohort study. BJ Clin Pharm 2007; 63(2): 232-237



---

*Burgenländische  
Gebietskrankenkasse*

---