GKK KÄRNTEN
www.kgkk.at

Ökonomie & Praxis

Medikamente · Fakten · Kosten · Trends

Information für Vertragsärzte der Kärntner Gebietskrankenkasse

Jahrgang 16 Oktober 2006 58. Ausgabe

Der therapeutische Umgang mit „Schmerzpflastern"

Andreas Sandner-Kiesling

Univ. Klinik f. Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Graz.

Grundsätzliches

Der Einsatz von opioidhaltigen transdermalen therapeutischen Systemen (TTS oder TDS) ist für uns zur alltäglichen Routine geworden. Zwei völlig unterschiedliche Medikamente stehen uns im Alltag dafür zur Verfügung, jedes auf seine Weise hochwirksam und therapeutisch wertvoll: Der reine μ-Opioidrezeptoragonist Fentanyl, ein synthetischer Morphinabkömmling, und das am μ-Rezeptor partiell agonistisch, am κ-Rezeptor antagonistisch wirkende Buprenorphin, ein Thebain-Abkömmling wie das rein antagonistisch wirkende Naloxon.

Beide Medikamente befinden sich seit mehr als 20 Jahren auf dem europäischen Markt. Mit Fentanyl, einem klinisch vielfach eingesetzten Opioid, wurde bisher viel an Erfahrung gesammelt. Im Gegensatz dazu besitzen wir wenig klinische Erfahrung im Umgang mit Buprenorphin. Dementsprechend groß ist die Verunsicherung oder das Zögern im Einsatz dieser Substanz.

Transdermale therapeutische Systeme bieten dem Patienten einen hohen Therapiekomfort ohne die Notwendigkeit einer oralen Einnahme. Erst nach 3-4 Tagen muss der Patient an einen Wechsel des Systems denken. Konstante Substanzspiegel werden im Körper durch eine kontinuierliche Abgabe erreicht.

Dieser pharmakokinetische Vorteil stellt jedoch gleichzeitig auch den Nachteil dar.
Das System ist therapeutisch träge. Dosisänderungen werden erst nach 12-14 Stunden wirksam.
Durchbruchschmerzen können mit einem TTS alleine nicht therapiert werden.

Daher sind diese Systeme zur Therapie akuter Schmerzen wie z. B. dem postoperativen Schmerz ungeeignet, teilweise sogar patientengefährdend.

Ein Vergleich beider Systeme

Das Fentanyl TTS erreicht nach einer Neuanlage seinen ersten Wirkspiegel binnen 12-24 Stunden, das Buprenorphin TDS erst nach 24 Stunden. Ebenso lange bleiben beide Medikamente nach der Entfernung der TTS wirksam bzw. „nebenwirksam".

Für das Fentanyl TTS wird ein stabiler Wirkspiegel für 3 Tage garantiert, für das Buprenorphin TDS neuerdings für 4 Tage. In einer rezenten Publikation von Sittl und Mitarbeitern konnte retrospektiv an ca. 900 Patienten mit Tumorschmerzen bzw. nichtmalignen Schmerzen (Rückenschmerz, Osteoporose, Osteoarthrose) gezeigt werden, dass über einen Therapiezeitraum von 230 – 300 Tagen die Toleranzentwick-

Inhaltsverzeichnis

Der therapeutische Umgang mit „Schmerzpflastern *Seite 1 – 3*

Arzneimittelinteraktionen Neue Mechanismen und klinische Relevanz Seite 3 – 5

Wechselwirkungen SSRI oder SNRI mit einem Triptan *Seite 6*

Verbesserung der Versorgungsqualität durch Generika *Seite 7*

Arznei und Vernunft - Leitlinien neu *Seite 8*

Vorbehaltlich Irrtümer und Druckfehler. Sprachliche Gleichbehandlung: Soweit im Folgenden personenbezogene Bezeichnungen nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich auf Frauen und Männer in gleicher Weise.

lung bei Fentanyl TTS signifikant größer war als bei Buprenorphin TDS [1, 2]. Die Autoren beschreiben hier eine klinisch oft beobachtete Tatsache: Patienten unter einer Fentanyl-Therapie benötigen kürzere Intervalle bis zum Wechsel der TTS, ein schnelleres Steigern auf höhere Dosen bzw. zuletzt prozentuell deutlich höhere Enddosen als beim Buprenorphin TDS. Demnach scheint der optimale Patientennutzen für das Buprenorphin TDS höher zu sein.

Einsatz der TTS zur Schmerztherapie

Gemäß der IND (siehe Erstattungskodex) darf ein TTS erst bei chronischen Schmerzen eingesetzt werden, die durch starke orale Opioide nicht mehr beherrscht werden. Trotz des Leidensdrucks des Patienten empfiehlt sich die **Einstellung** nach der Regel: „Start low, go slow“, um das sonst sichere Auftreten von Nebenwirkungen zu vermeiden (was meistens gleichzeitig den Abbruch der Opioidtherapie durch den Patienten bedeutet) bzw. um eine optimale analgetische Einstellung zu ermöglichen. Gerade die erste „Pflaster“-Größe ist für den Patienten meist zu stark.
Optimal sind die 12 µg/h beim Fentanyl TTS bzw. die 17,5 µg/h beim Buprenorphin TDS (= ein halbiertes 35µg/h TDS). Nach ein bis zwei Klebephasen kann meist komplikationslos auf die nächsthöhere Dosis gesteigert werden. Beim Buprenorphin TDS sind Steigerungen in 17,5µg/h-Schritten vorgegeben. Beim Fentanyl-TTS sind, abhängig von der Schmerzstärke, Steigerungen in 12µg/h-Schritten zu bevorzugen.

An **Nebenwirkungen** können in den ersten Tagen der Neuanlage bzw. Steigerung Übelkeit oder Erbrechen auftreten. Hier empfiehlt sich prophylaktisch die Gabe von Antiemetika in einer großzügigen Dosierung für maximal 2 Wochen. Die Obstipation, so sie auftritt, benötigt eine Dauertherapie. Miktions- oder Potenzprobleme können den Patienten belasten, ebenso wie Juckreiz.

Bei zu rascher Steigerung oder zu hohen Dosen, speziell bei älteren Patienten, treten Verwirrtheitszustände, Müdigkeit, Sedierung bis hin zur Atemdepression auf, die eine Reduktion, einen Abbruch oder einen Wechsel auf ein anderes Opioid nötig machen. Durch die Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) bzw. Koanalgetika (z. B. Antidepressiva und Antikonvulsiva beim neuropathischen Schmerz) können diese Nebenwirkungen minimiert werden.

Beim **neuropathischen Schmerz** ist der Einsatz von Fentanyl alleine sinnlos, da es in diesem Falle zu schwach wirksam ist [3, 4]. Buprenorphin scheint hier besser zu wirken und sein Einsatz sinnvoller zu sein [5, 6].

Zur Therapie der **Durchbruchschmerzen** werden **beim Tumorschmerz** unretardierte, starke Opioide verwendet: Morphin, Hydromorphon oder Oxycodon. Andere Opioidkombinationen wie z.B. mit Tramadol, Codein oder retardierten Opioiden sind nicht sinnvoll, davon wird abgeraten!
Die Dosis dieser unretardierten Opioide ist abhängig von der verwendeten Pflastergröße und entsprechend aliquot zu verschreiben.
So benötigt z. B. ein Patient mit einem Fentanyl TTS zu 50µg/h oder einem Buprenorphin TDS zu 70µg/h entweder 10-20 mg orales Morphin, 1,3-2,6 mg Hydromorphon oder 5-10 mg Oxycodon bis zu 4mal täglich bei Schmerzspitzen.
Beim Buprenorphin TDS könnte man orales unretardiertes Buprenorphin verwenden und würde so Buprenorphin mit Buprenorphin kombinieren.
Leider besitzt diese Substanz eine Anschlagzeit von 1 Stunde sowie eine Wirkdauer von ca. 8 Stunden. Dies entspricht nicht unserem Verständnis eines rasch und kurz wirksamen Akut-Analgetikums, daher wird diese Kombination wenig eingesetzt.

Beim **nichtmalignen Schmerz** wird aufgrund des erhöhten Risikos einer Suchtentwicklung von Einsatz unretardierter Opioide generell abgeraten. Hier empfiehlt sich die Optimierung der retardierten Basistherapie, die Ausreizung der Co-Analgetika, lokal der Einsatz nichtmedikamentöser Verfahren wie z. B. TENS, Wärme/Kälte oder die Verwendung von z.B. Metamizol-Tropfen.

Vorsicht ist beim **Durchschneiden der TTS** geboten. Nur Matrixsysteme dürfen durchschnitten werden, nicht die Depot-„Pflaster“. Sowohl das Fentanyl TTS als auch das Buprenorphin TDS besitzen ein Matrix-System. Vor kurzem wurden 3 neue Fentanyl-TTS in den Erstattungskodex aufgenommen. Zwei davon basieren auf der Depot-Technik. Ebenso können noch vereinzelt „alte“ Fentanyl-Depotsysteme in den Patientenapotheken zu Hause vorhanden sein.

Zusammenfassung:

Sowohl mit Fentanyl als auch Buprenorphin stehen uns zwei hochwirksame und effektive Substanzen als transdermale therapeutische Systeme zur Verfügung. Burpenorphin zeigt weniger Toleranzentwicklung (= Bedarf an einer Steigerung der Dosis), die Wirkung wird um einen Tag länger garantiert als beim Fentanyl. Unretardierte, starke Opioide sollen nur bei malignen Durchbruchschmerzen dosisaliquot verwendet werden, nicht jedoch bei nicht-malignen Schmerzen wegen der erhöhten Suchtgefahr.

Reference:

1. Sittl, R., M. Nuijten, and B.P. Nautrup, Changes in the prescribed daily doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine during treatment of patients with cancer and noncancer pain in Germany: results of a retrospective cohort study. Clin Ther, 2005. 27(7): p. 1022-31.

2. Sittl, R., R. Likar, and B.P. Nautrup, Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study. Clin Ther, 2005. 27(2): p. 225-37.
3. Bleeker, C.P., et al., Inefficacy of high-dose transdermal fentanyl in a patient with neuropathic pain, a case report. Eur J Pain, 2001. 5(3): p. 325-9.
4. Dworkin, R.H., et al., Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol, 2003. 60(11): p. 1524-34.
5. Kouya, P.F., J.X. Hao, and X.J. Xu, Buprenorphine alleviates neuropathic pain-like behaviors in rats after spinal cord and peripheral nerve injury. Eur J Pharmacol, 2002. 450(1): p. 49-53.
6. Likar, R. and R. Sittl, Transdermal buprenorphine for treating nociceptive and neuropathic pain: four case studies. Anesth Analg, 2005. 100(3): p. 781-5, table of contents.

Conflicts of interest: Vortragstätigkeit des Autors für beide Firmen

Präparateübersicht der TTS:

Wirkstoff	Präparat	ATC-Code	Boxenzugehörigkeit (Juli 2006)	Kassenzeichen
Fentanyl	Durogesic Depotpflaster	N02AB03	G	IND
	Fentanyl „1a Pharma“ Depotpflaster	N02AB03	G	IND
	Fentanyl „Hexal“ Depotpflaster	N02AB03	G	IND
	Fentoron transderm. Pflaster	N02AB03	G	IND
Buprenorphin	Transtec transdermales Pflaster.	N02AE01	G	IND

Anmerkung der Redaktion:

Um die Problematik der Umstellung von Durogesic auf ein anderes Fentanyl-TTS zu umgehen, empfehlen wir Ihnen, bei Neueinstellungen gleich von Beginn an auf die kostengünstigen Nachfolgepräparate zurückzugreifen. Bei den anderen im Artikel genannten Wirkstoffen erlauben wir uns, auf den Erstattungskodex zu verweisen.

Arzneimittelinteraktionen
Neue Mechanismen und klinische Relevanz

„Die meistem Menschen sterben an ihren Heilmitteln und nicht an ihren Krankheiten“

Dieses Zitat von Moliere (1673, der eingebildete Kranke), steht auch heute noch gelegentlich am Anfang von Fortbildungsveranstaltungen über Arzneimittel-Wechselwirkungen (im Folgenden AM-WW).

Immer wieder müssen Warnungen über AM-WW ausgesprochen werden. AM-WW sind Ursache von Nebenwirkungen, Therapieversagen sowie Krankenhauseinweisungen und verursachen beträchtliche Zusatzkosten. Beim Wissensstand der heutigen Medizin sollten AM-WW eigentlich weitestgehend vermeidbar sein.

Auf der anderen Seite führt Polymorbidität zwangsläufig zur Polypharmakotherapie, diese wiederum zu AM-WW bzw. zur Zunahme von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Die Compliance Arzneimittel richtig einzunehmen fällt lt. WHO bereits ab 3 verschiedenen AM deutlich ab. Das Risiko einer AM-WW ist erhöht bei Arzneimittel mit niedriger therapeutischer Breite, sowie bei Arzneimittel mit steilen Dosis-Wirkungs-Kurven. Der Anstieg der AM-WW erfolgt nicht linear sondern exponentiell.

Bei zwei Medikamenten ist nur eine Wechselwirkung möglich, bei drei Medikamenten 3 Wechselwirkungen, bei 4 sechs mögliche Wechselwirkungen, bei 5 Medikamenten 10 mögliche Wechselwirkungen.

So zeigt eine Studie von Halkin H. et al. (1) deutlich den Zusammenhang zwischen der Anzahl an verordneten Medikamenten und dem damit verbundenen zunehmenden Risiko für unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen. So kam es bei Patienten, die nur 2 Medikamente gleichzeitig verordnet bekommen haben, bei 0,17% zu schweren, und bei 0,67% zu moderaten Interaktionen, jedoch bei Medikation mit 8 und mehr Medikamenten bei 3,58% der an der Studie beteiligten Patienten zu schweren, und bei 21,5% zu mäßigen Wechselwirkungen.

Entsprechend ihrer klinischen Relevanz unterteilt man die unerwünschten AM-WW in **Schweregrade.**

Folgende Unterteilung entspricht den Beurteilungskriterien der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände für die Erstellung der ABDA-Datenbank aus dem Handbuch zur ABDA-Datenbank (Stand 08/2004):

Schwerwiegend:
Diese Arzneimittelkombination kann für den Patienten lebensbedrohend sein, oder es können Intoxikationen oder bleibende Schädigungen für den Patienten entstehen. Die gleichzeitige Gabe ist in der Regel kontraindiziert.

Mittelschwer:
Die Kombination führt häufig zu therapeutischen Schwierigkeiten. Bei sorgfältiger Überwachung des Patienten und eventueller Dosisanpassung ist die gleichzeitige Gabe möglich.

Geringfügig:
Bei dieser Kombination können etwas verstärkte oder verminderte Wirkungen oder nur einen bestimmten Personenkreis (zum Beispiel Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz, LangsamAcetylierer) betreffende Wechselwirkungen auftreten.

Unbedeutend:
Interaktionen, die meist keine oder nur geringe Auswirkungen haben und in der Regel keine Maßnahmen erfordern.

Pharmakologische Mechanismen

Verschiedene pharmakologische Mechanismen spielen beim Auftreten von AM- WW eine Rolle.

Pharmakodynamische Weschelwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen sind dann zu erwarten, wenn zwei Wirkstoffe an einem Rezeptor, Erfolgsorgan, Regelkreis oder an den gleichen Zielzellen synergistisch oder antagonistisch angreifen.

Einige Beispiele:

Alkohol + Sedativa
- starke Benommenheit

MAO Hemmer + SSRI
- Serotoninsyndrom

Manche Parkinsonmittel + Tricyclische AD
- verstärkte anticholinerge Effekte

Schleifendiuretika + Aminoglycoside
- erhöhte Ototoxizitzät von Aminoglykosiden

Aminoglycoside + Cyclosporin
- additive Nephrotoxizität

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Pharmakokinetik beschreibt die Zusammenhänge zwischen gegebener Dosis und der daraus resultierenden Plasmakonzentration.
Resorption, Verteilung, Arzneimittelstoffwechsel und Elimination haben entscheidenden Einfluss auf die Plasmakonzentration eines Arzneimittels.

Metabolismus durch das Cytochrom-P450-System (CYP)

Eine besondere Bedeutung für die Praxis haben die metabolischen Wechselwirkungen, die immer dann auftreten, wenn sich zwei gleichzeitig gegebene Arzneimittel in ihrem Stoffwechsel gegenseitig beeinflussen. Beim Abbau von Arzneimitteln durch Oxydation spielt das in letzter Zeit zunehmend erforschte Cytochrom-P450-System (CYP), eine wesentliche Rolle. Bis 2000 waren 17, 2005 bereits 70 Cytochrom-P450 Isoenzyme bekannt.
Diese Enzyme kommen vor allem in der Leber, aber auch in den Enterozyten der Darmschleimhaut, im Gehirn und in der Niere vor.
Arzneimittel können dieses System sowohl durch Induktion als auch durch Inhibition verändern und somit die Plasmaspiegel von gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln wesentlich beeinflussen.

Eine Enzym-Induktion (Menge an Enzym nimmt zu) erfolgt relativ langsam (ca. 2 Wochen), eine Enzym-Inhibition relativ schnell (2-3 Tage).

Membranaler Wirkstofftransport

Bei den sog. **ABC-Transportern** handelt es sich um ein Proteinsystem, das die Funktion hat, einen Arzneistoff, der das Zellinnere erreicht hat, in einem gerichteten Transport wieder aus der Zelle herauszubefördern.
Der bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist das P-Glykoprotein (P-gp; Synonym P170).
Auch hier gibt es Induktion und Inhibition.

Relevante Beispiele für Interaktionen durch Phytotherapeutika, Nahrungs- und Genussmittel

Johanniskraut
bewirkt eine Enzyminduktion, dadurch kann die Wirkung von Gerinnungshemmern vom Cumarintyp, von Immunsuppresiva (2), Antikonzeptiva, Tricyclischer Antidepressiva (3), sowie von Herzglycosiden und Theophyllin vermindert sein.
Bei gleichzeitiger Gabe von SSRI's kann es zum Auftreten von verstärkten serotoninergen Nebenwirkungen kommen.

Grapefruitsaft
Bestandteile des Safts hemmen ein Leberenzym (CYP 3A4) in der Darmwand, das Medikamente im Körper abbaut, somit (Neben)Wirkungsverstärkung verschiedener Medikamente hervorrufen kann.

So kann die Kombination von Grapefruitsaft mit

Kopfschmerzmitteln
- Tachycardien hervorrufen,

Antihistaminika
- zu gefährlichen Herzrhythmusstörungen führen

blutdrucksenkenden Mitteln
- den Blutdruck erheblich mehr herabsetzen als erwünscht

Statinen
- deren Wirkung verstärken.

Raucher-Theophyllin
Zigarettenrauchen führt durch Erhöhung der Enzymaktivität zu einer Beschleunigung des Theophyllinabbaus und konsekutiv zu einer Senkung der Plasmakonzentration dieser Substanz. Klinische Relevanz erlangt diese Tatsache dann, wenn ein auf Theophyllin eingestellter Raucher aufhört zu rauchen. Der Induktionseffekt ist nicht mehr gegeben, der zuvor beschleunigte Theophyllinabbau wird normalisiert, was unter Beibehalt der ursprünglichen Theophyllindosis zu starkem Ansteigen der Theophyllin-Plasmakonzentration, mit dem Auftreten von gefährlichen Nebenwirkungen wie Krämpfen oder Tachyarrhythmien führen kann.

Patientenbezogene Faktoren

Eine Reihe patientenbezogener Faktoren wie z. B. Störungen von Organfunktionen (z. B.: Atmung, Leber, Niere), Ernährungsgewohnheiten, (Un)Kenntnis über Arzneimittel u.v.a.m., erhöhen ebenfalls das Risiko von AW-WW. Klinisch relevant werden AM-WW dann, wenn es zu erheblichen Wirkungsverlusten, nicht beachteten toxischen Erscheinungen unter verschiedenen Arzneimittel-Kombinationen oder überschießenden Arzneimittel-Wirkungen bei eigentlich normaler Dosierung kommt. Das verbesserte Verständnis der Mechanismen von Interaktionen führt zu einer besseren Vorhersagbarkeit ihres Auftretens.
Wichtig ist **„stets daran zu denken“.**

Im Rahmen der Vertragspartnerinformation wollen und können wir nicht auf alle pharmakologischen Hintergründe von AM-WW näher eingehen.

An Hand einiger Beispiele wollen wir sie, in dieser und in den folgenden Ausgaben, auf Probleme aufmerksam machen, die in der Praxis der Pharmakotherapie häufig unzureichend beachtet werden.

Literatur:

1 Halkin H. et al, Clin. Pharmakol. Ther.2001;Apr;69(4):260-5;
2 Hebert MF et al, J Clin Pharmacol. 2004 Jan;44(1):89-94;
3 Johne A et al, J Clin. Psychopharmacol. 2002 Feb;22(1):46-54;

Arzneimittel Wechselwirkungen – Beispiel 1

Wichtige Wechselwirkungen mit ACE Hemmern

Die wichtigste und wohl bekannteste unerwünschte Wechselwirkung der ACE-Hemmer ist die Verstärkung der Hyperkaliämie bei gleichzeitiger Gabe von kaliumsparenden Diuretika (1).

Auch bei Kombination von ACE-Hemmern mit nichtsteroidalen Antirheumatika und mit Co-trimoxazol ist die Gefahr der Hyperkaliämie erhöht. Nichtsteroidale Antirheumatika können auch die Wirkung der ACE-Hemmer verringern. ACE-Hemmer hemmen nicht nur die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II, sondern auch den Abbau von Bradykinin.

Dies ist für ihre antihypertensive Wirkung mitverantwortlich, denn Bradykinin steigert die Konzentration vasodilatierender Prostaglandine.

ASS und andere nichtsteroidale Antirheumatika hemmen die Synthese der Prostaglandine und damit auch die Wirkung der ACE-Hemmer.

In einer Untersuchung von Hall (2) waren die Wirkungen von 10 mg Enalapril nach Gabe von 350 mg ASS nicht mehr nachweisbar. In einer Untersuchung von Spaulding (3) wurde nach einer Kombinationstherapie von Enalapril plus Ticlopidin der systemische Gefäßwiderstand signifikant gesenkt. In der Kombination Enalapril plus ASS war die Senkung nicht signifikant.
Andere Untersucher kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen (4,5,6).

Heumann (7) konnte nachweisen, dass auch mit der heute zur Hemmung der Thrombozytenaggregation üblichen Dosis von 100 mg ASS die ACE-Hemmer-Wirkung eingeschränkt wird: bei 25 Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder Hypertonie sank unter der Therapie mit Fosinopril der mittlere arterielle Druck von 96 auf 90 mmHg. Nach Zugabe von ASS stieg der Mitteldruck um 2 mmHg, d.h. ein Drittel der Wirkung wurde aufgehoben.

Zwar war die Wirkungsabschwächung in einer anderen Patientengruppe, bei der zuerst ASS und dann der ACE-Hemmer gegeben wurde, weniger deutlich.

Insgesamt ist dies aber zusammen mit den übrigen Hinweisen in der Literatur eine Bestätigung dafür, dass ASS und ACE-Hemmer keine idealen Kombinationspartner sind.

Literatur
(Wechselwirkung mit ACE-Hemmern)
Aus dem Arzneimittelbrief 2000 Ausgabe 03

1. Müller-Oerlinghausen, B., Lasek, R., Düppenbecker, H., Munter, K.-H.: Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Urban & Fischer, München 1999.
2. Hall, D., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 1992, 20, 1549..
3. Spaudling, C., et al.: Circulation 1998, 98, 757.
4. Baur, L.H., et al.: Br. Heart J. 1995, 73, 227.
5. Bhagat, K., et al.: Circulation 1995, 92, 2113.
6. Evans, M.A., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 1995, 25, 1445.
7. Heumann, E.: Die Interaktion von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure und ACE-Hemmern. Promotion Freie Universität Berlin 1999.

Wechselwirkung SSRI oder SNRI mit einem Triptan

Die amerikanische Gesundheitsbehörde warnt vor der potenziell lebensbedrohlichen Wechselwirkung bei gleichzeitiger Einnahme eines Triptans und eines Antidepressivums aus der Gruppe der SSRI (Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer) oder der SNRI (Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer).

Quelle: http://www.fda.gov/Medwatch/safety/2006/safety06.htm#Triptans, Zugriff am 3.8.2006

Der lebensbedrohende Zustand eines Serotoninsyndroms kann auftreten, wenn Triptane zusammen mit einem SSRI oder einem SNRI eingenommen werden. Das Serotoninsyndrom tritt auf, wenn der Körper zuviel Serotonin im Nervensystem kumuliert. Jedes der genannten Medikamente (Triptane, SSRIs und SNRIs) verursacht eine Erhöhung des Serotoninspiegels.

Symptome des Serotoninsyndroms können Ruhelosigkeit, Halluzinationen, Verlust der Koordination, schneller Herzschlag, Blutdruckschwankungen, erhöhte Körpertemperatur, gesteigerte Reflexe, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall einschließen. Ärzte, die ein Triptan, einen SSRI oder einen SNRI verschreiben, sollten

- daran denken, dass ein Triptan vorübergehend eingenommen werden kann und dass sowohl Triptan, SSRI oder SNRI auch von einem anderen Arzt verordnet werden kann
- die mögliche Gefahr des Serotoninsyndroms mit dem erwarteten Nutzen des Triptans in Kombination mit einem SSRI oder einem SNRI abwiegen
- die Möglichkeit des Serotoninsyndroms mit dem Patienten besprechen, wenn ein Triptan und ein SSRI oder ein SNRI gleichzeitig verwendet wird
- Patienten genau beobachten, wenn diese ein Triptan und ein SSRI oder ein SNRI zusammen einnehmen – besonders während des Behandlungsbeginns, bei Dosissteigerung oder bei Erweiterung mit einem anderen Medikament aus der gleichen Substanzklasse.
- PatientInnen anweisen, die ein Triptan und ein SSRI oder ein SNRI zusammen einnehmen, sich sofort in ärztliche Behandlung zu begeben, sobald sie Symptome des Serotoninsyndroms erfahren.

Die betroffenen Wirkstoffe:

SSRIs		SNRIs	Triptane	
Citalopram	Fluoxetin	Duloxetin	Almotriptan	Eletriptan
Escitalopram	Fluvoxamin	Milnacipran	Frovatriptan	Naratriptan
Paroxetin	Sertralin	Venlafaxin	Rizatriptan	Sumatriptan
			Zolmitriptan	

Relevanz der Kombination SSRI oder SNRI mit einem Triptan

Klinische Relevanz

Die klinische Relevanz wird durch den Warnhinweis der amerikanischen Gesundheitsbehörde bestätigt. Es sind auch die Anbieter der betroffenen Substanzen angehalten, die amerikanischen Fachinformationen entsprechend anzupassen.

Reale Häufigkeit der Kombinationstherapie

6 KV-Träger (KGKK, BGKK, NÖGKK, SGKK, StGKK, WGKK) mit insgesamt über 4,4 Mill. Anspruchsberechtigten haben aus den Abrechnungsdaten die Häufigkeit der Kombination eines SSRI mit einem Triptan evaluiert. Im Jahr 2005 haben 242.349 Patienten Medikamentenverschreibungen eines SSRI, ATC-Code N06AB. Das entspricht 5,52% der Anspruchsberechtigten.

16.744 Patienten haben Medikamentenverschreibungen eines Triptans, ATC-Code N02CC. Das entspricht 0,38% der Anspruchsberechtigten. 1.906 Patienten haben zumindest in einem Quartal sowohl eine SSRI- als auch eine Triptanverschreibung. Das ist jeder 9. Triptanpatient oder 11,38%. Davon haben 946 Patienten zumindest in 2 Quartalen sowohl eine SSRI- als auch eine Triptanverschreibung. Das sind 5,65% aller Triptanpatienten.

Unter Einbeziehung des Verordnungsanteils der SNRI und hochgerechnet auf die österreichische Einwohnerzahl sind jährlich ca. 3.500 Patienten betroffen, die ein Triptan gemeinsam mit einem SSRI oder SNRI einnehmen.

Verbesserung der Versorgungsqualität durch Generika

- *„Generika sind billige Kopien patentabgelaufener Präparate."*
- *„Generika haben zum Teil eine schlechtere Qualität als die Originalpräparate und führen jedenfalls zu einer Verunsicherung der gut eingestellten Patienten, die ihre bewährte Medikation nicht durch eine Billigkopie ersetzen wollen."*

Diese und ähnliche Vorurteile werden oft genannt. Gleichzeitig wird in vielen Gesundheitssystemen auf die hohen Einsparpotenziale durch generische Substitution hingewiesen. Die damit frei gespielten finanziellen Mittel könnten anderweitig effizienter eingesetzt werden. In Österreich werden heuer ca. 25.000.000 (fünfundzwanzig Millionen) Packungen Generika verordnet. Neben den finanziellen Vorteilen für das Gesundheitssystem gibt es einige Beispiele, wo Generika auch zu einer Verbesserung der medizinischen Versorgungsqualität und der Kundenzufriedenheit führen.

Wirkstärken

Bei einigen Präparaten hat die generische Verfügbarkeit dazu geführt, dass zusätzliche Wirkstärken kassenfrei verfügbar wurden. So sind die in den wichtigsten Studien verwendeten Dosierungen von 40mg Simvastatin und 40mg Pravastatin nur als Generika im grünen Bereich des EKO. Auch bei Spironolacton, das seit der RALES-Studie mit der dokumentierten Lebensverlängerung bei herzinsuffizienten Patienten wieder häufiger rezeptiert wird, ist die Studiendosierung von 25mg nur durch die Teilbarkeit der Generika einsetzbar. Durch die breitere Wirkstärkenpalette bei vielen anderen Generika (40mg Omeprazol, 6mg Glimepirid, 40mg Citalopram, 100mg Sertralin, 50mg Carvedilol, 8mg Doxazosin, 10mg Amlodipin…) kann die individuell optimale Wirkstärke als Einmaldosierung dem Patienten rezeptiert werden.

Packungsgröße

Unterschiedliche Packungsgrößen bedeuten individuelle Therapiemöglichkeit. Einerseits stehen vor allem von Generika Starterpackungen zur Verfügung, die zur Beurteilung des individuellen Ansprechens und der Therapieakzeptanz ausreichen, und andererseits ersparen sich die Patienten mit größeren Packungseinheiten Rezeptgebühren. Vielfach hat die Monatspackung der Generika wieder 30 Stück und nicht 28 Stück, bei manchen Substanzen ist die Packungseinheit der Generika wesentlich größer: Bei Omeprazol-Generika zu 20mg und Lansoprazol zu 30mg sind auch die 28-Stück-Packungen im grünen Bereich des EKO, Isotretinoin-Generika haben auch eine 100-Stück-Packung. Eine Einschränkung der Packungsgröße sieht das ASVG vor, das die Erstattungsfähigkeit auf eine Monatstherapie vorgibt.

Verordnungserleichterung

Die chefärztliche Vorbewilligungspflicht ist bei etlichen Generika weggefallen und IND-Vorgaben wurden erweitert. So ist die über Jahre notwendige Chefarztpflicht für Mirtazapin mit der Verfügbarkeit der Generika genauso weggefallen wie für orales Sumatriptan. Die IND-Vorgabe von Gabapentin auf die Behandlung der Epilepsie wurde bei einem Generikum auf die Therapie des neuropathischen Schmerzes erweitert.

Neue Substanzen

Eine Ausnahme ist sicher die erstmalige Verfügbarkeit einer Substanz durch ein Generikum. Torasemid ist in Österreich erst seit der generischen Verfügbarkeit im Handel. Die Auswahlmöglichkeit eines weiteren Schleifendiuretikums zur Monopolsubstanz Furosemid ist sicher ein Beitrag zur Versorgungsqualität, da eine individuell notwendige alternative Substanz nunmehr erhältlich ist. In Deutschland ist das Verordnungsverhältnis Furosemid zu Torasemid 5:2, was die Wichtigkeit der Substanz unterstreicht.

Erhöhung der Versorgungsdichte

Natürlich kann argumentiert werden, dass es in Österreich eine Unterversorgung mit wichtigen Substanzen gegeben hat, die auch mit Einschränkungen in der kassenfreien Verschreibbarkeit begründet werden kann. Hier muss allerdings entgegen gehalten werden, dass manches eben nicht wirtschaftlich war. Seit der generischen Verfügbarkeit der ACE-Hemmer, Statine, PPI oder SSRI hat sich deren Versorgungsdichte deutlich erhöht.

Patientenbezogener Zusatznutzen durch Teilbarkeit, Tabletten- oder Pflastergröße

Bei etlichen Generika ist auch eine Teilbarkeit gegeben, die einen medizinischen (25mg Spironolacton möglich), einen psychologischen („nur eine halbe Tablette") oder einen wirtschaftlichen Vorteil (weniger Packungen bei Halbierung der höheren Wirkstärke und damit weniger Rezeptgebühren) bringen kann. Auch die Größe des Pflasters (z.B. Fentanyl) oder der Tablette (z.B. Penicillin) ist bei manchen Generika patientenfreundlicher, weil kleiner. Auch der beworbene gute Geschmack mancher Antibiotika-Generika und die kinderfreundliche Verpackung können die Therapieakzeptanz erleichtern.

Großes Sortiment

Ob die in der Gesetzgebung vorgesehene Information durch Pharmareferenten bei Generika-Anbietern nicht nur substanzbezogen auf das Firmenprodukt erfolgen kann, weil alle Substanzen z. B. der ACE-Hemmer im Portfolio sind, liegt im Ermessen des Anbieters. Jedenfalls ist auch die Chance gegeben, Versorgungsziele vor Produktplazierungszielen zu stellen:

Innovationen werden leistbar

Jedem ist klar, dass Investitionen leichter umsetzbar sind, wenn diese mit den verfügbaren Ressourcen wirtschaftlich leistbar sind. Wenn Generika nur den halben Preis haben, können doppelt so viele Patienten mit den gleichen Kosten versorgt werden oder es kann bei einem Aufwandsrückgang durch einen hohen Generikaanteil in neue Gesundheitsleistungen investiert werden. Indirekt fördern Generika daher Investitionen in Innovationen.

Arznei und Vernunft - Leitlinien neu - was ist neu?

Die im Oktober 1999 im Rahmen der Initiative Arznei & Vernunft publizierten Leitlinien zum Thema Osteoporose wurden aufgrund der zwischenzeitlich geänderten und erweiterten wissenschaftlichen Erkenntnisse überarbeitet und im Oktober 2005 als Update publiziert. Daraus auszugsweise die wichtigsten Neuerungen:

Definition der Osteoporose

Neueinführung des Begriffes der Knochenfestigkeit (bone strength). Osteoporose wird nunmehr definiert als Skeletterkrankung, charakterisiert durch eine beeinträchtigte Knochenfestigkeit, die zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert.

Die Knochenfestigkeit reflektiert primär die Knochendichte und die Knochenqualität.

Neben der Einteilung der Osteoporose nach dem T-score wird auch auf die Beachtung des Fraktur- und Sturzrisikos hingewiesen (z. B. Alter, Begleiterkrankungen etc.).

Indikationen zur Knochendichte-Messung

Eine Knochendichtemessung ist bei folgenden Personen sinnvoll:

- Frauen ab dem 65. Lebensjahr
- Postmenopausale Frauen ab dem 60. Lebensjahr, wenn Risikofaktoren vorliegen
- Männer ab dem 70. Lebensjahr
- Erwachsene mit einer Fragilitätsfraktur
- Erwachsene mit Erkrankungen, welche mit niedriger Knochendichte oder raschem Knochendichteverlust assoziiert sind
- Erwachsene, welche Medikamente einnehmen müssen, die den Knochenverlust beschleunigen

Hinweis:

Bei radiologisch eindeutig diagnostizierter manifester Osteoporose ist eine Knochendichtemessung nicht unbedingt erforderlich (z. B. bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen.

Der Abstand zwischen den Knochendichtemessungen sollte 3 bis 5 Jahre betragen, außer es sprechen besondere Gründe – z. B. eine Therapieänderung – für einen früheren Zeitpunkt.

Medikamentöse Therapieoptionen

Die Hormonersatztherapie ist aufgrund der aktuellen Datenlage und der Neubewertung des Nutzen – Risikoverhältnisses derzeit für die Therapie der Osteoporose nicht zugelassen.

Medikamente Neu:

- Forsteo (PTH 1-34 (Teriparatid): im EKO RE1 (dunkelgelber Bereich) mit Regel
- Protelos 2 g (Strontiumranelat) im EKO RE1 (dunkelgelber Bereich) mit Regel

Wir ersuchen um Beachtung dieser neuen Leitlinien, insbesonders hinsichtlich des Zeitpunktes einer ersten Knochendichtemessung.

www.kgkk.at

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Dr. Christian Sturm
Gesundheitsökonomie

KÄRNTNER GEBIETSKRANKENKASSE

A-9021 Klagenfurt, Kempfstraße 8
Tel.: 050 5855-4890, Fax: 050 5855-4840
E-Mail: christian.sturm@kgkk.sozvers.at

Impressum: Medieninhaber, Hersteller und Herausgeber: Kärntner Gebietskrankenkasse, 9021 Klagenfurt, Kempfstraße 8. ***Grundlegende Richtung des periodischen Mediums:*** Fach- und Informationsblatt für die Vertragsärzte der Kärntner Gebietskrankenkasse über die ökonomische Verschreibweise von Heilmitteln und andere mit dem Vertragsverhältnis zwischen der Kärntner Gebietskrankenkasse und den Vertragsärzten im Zusammenhang stehenden Belange. DS 10 320 251