

Pharmainformation kritisch betrachtet

Marktstrategien und Information seitens der Pharmaindustrie sind ein wesentlicher Bestandteil unseres Gesundheitssystems. Gerade im niedergelassenen Bereich spielt der „Vertreterbesuch“ eine Hauptrolle im Informationssystem. Pharmareferenten sind bezüglich ihrer Produkte in aller Regel bestens vorbereitet und präsentieren diese nach den vorgegebenen Marktstrategien. In der Kürze der Zeit ist es oft schwer, alle vorgetragenen Argumente für ein Produkt bezüglich ihrer Objektivität und klinischen Relevanz zu beurteilen. Wer die richtigen Fragen stellt, wird von Werbeaussagen nicht so schnell überrumpelt und kann unabhängiger, kritischer und qualifizierter verschreiben. Aus diesem Grund präsentieren wir „10 Leitfragen im Umgang mit werbewirksamen Studienergebnissen“:

1. Wie lautet die klinisch relevante Fragestellung?

Die Formulierung einer klinischen Frage ist der erste von fünf Schritten in der

evidenzbasierten Medizin. Mit wenig Übung lässt sich die Frage aus Überschrift und Abstract herauslesen, um kurzfristig zu entscheiden, ob die Studie überhaupt von Interesse ist. Diese Grundfrage hilft im Vorhinein, Studien bewusst aus einer Informationsflut auszuwählen.

2. Wie lautet der klinisch relevante Endpunkt der Studie?

Harte Endpunkte sollten definitiv im Vordergrund stehen. Idealerweise verlängert eine Therapie die Lebenszeit oder verzögert das Auftreten von Spät komplikationen. Die Beeinflussung von Surrogatparametern (= Messwert, wie z. B. der HbA1c oder der LDL-Wert, dessen Beeinflussung die Wirkung einer Therapie auf das Auftreten einer Krankheit oder eines Symptoms anzeigen soll) ist nur dann klinisch relevant, wenn ein Kausalitätsbezug zu einem harten Endpunkt gegeben ist.

☉ Die TIME-Studie untersuchte den Unterschied der Katheterisierung

im Vergleich zur medikamentösen Therapie bei Patienten mit Angina pectoris. Die Katheterisierung war der medikamentösen Therapie im kombinierten Endpunkt Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt und Hospitalisierung aufgrund akuter Koronarsyndrome überlegen. Der statistische Vorteil kam jedoch nur durch den weichen Endpunkt Hospitalisierung zu Stande. Bei Tod oder nicht tödlichem Herzinfarkt war kein Vorteil der Katheterisierung zu erkennen.

3. Nach welchen Ein- und Ausschlusskriterien wurden die StudienteilnehmerInnen ausgewählt?

In der Regel beziehen nur wenige Studien gezielt ältere, multimorbide Patienten mit ein. Die Übertragbarkeit von Ergebnissen in die Praxis ist daher naturgemäß limitiert. Der Ausschluss bestimmter Patientengruppen erfolgt

Inhaltsverzeichnis

Pharmainformation kritisch betrachtet
Wirksamkeitsverlust von Plavix durch PPI

Seite 1–3 Osteonekrose des Kieferknochens
Seite 3–4 Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen

Seite 5
Seite 6–8

beispielsweise in Fällen, in denen Nebenwirkungen erwartet werden.

- ☺ So wurden bei den Zulassungsstudien für Rimonabant (Acomplia) PatientInnen mit substantiellen neurologischen oder psychischen Erkrankungen ausgeschlossen. Dementsprechend sind depressive Erkrankungen zu einer Kontraindikation bei der Anwendung des Arzneistoffs geworden.

4. Hat die Vergleichsgruppe eine angemessene Therapie erhalten?

Randomisierte klinische Studien werden konzipiert, um die Wirksamkeit einer Therapie im Vergleich zu Placebo zu zeigen, oder um die Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu einer Standardtherapie zu demonstrieren. Grundlegend für einen fairen Vergleich ist die standardmäßige Versorgung der Vergleichsgruppe.

- ☺ Zum Beispiel wurde in Studien mit atypischen Neuroleptika der Standard Haloperidol in zu hoher Dosierung eingesetzt, was zu vermehrten Nebenwirkungen in dieser Vergleichsgruppe führte. Auch ist der Vergleich von 40 mg Esomeprazol mit 20 mg Omeprazol bei erosiver Ösophagitis nicht geeignet, die Überlegenheit des Enantiomers bei Dosisäquivalenz zu zeigen, da es sich um unterschiedliche Wirkstärken handelt.

5. Sind die Studienergebnisse statistisch signifikant?

Ein statistisch signifikanter Therapieunterschied ist kein Maß für die klinische Relevanz. Hoch signifikante Studienergebnisse können ohne angemessenen klinischen Vorteil für die PatientInnen sein. Studien, die kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigen ($p > 0,05$), sollten auch nicht bezüglich vermeintlicher „Tendenzen“ interpretiert werden. Ist ein Therapie-

unterschied oder Studienergebnis nicht signifikant, so muss man es als zufällig betrachten.

6. Subgruppenanalyse

Statistisch signifikante Ergebnisse aus Subgruppenanalysen können nur eingeschränkt interpretiert werden. Dabei müssen die Subgruppen im Studienprotokoll definiert werden, bevor die Studie durchgeführt wird. Ferner ist das Signifikanzniveau der Subgruppe anzupassen. Nur wenn diese zwei Voraussetzungen erfüllt sind, kann die Subgruppenanalyse von einem „Fischen nach Ergebnissen“ unterschieden werden. Wegen der begrenzten Aussagekraft, z. B. aufgrund der geringen Probandenzahl einer Subgruppe, sollten die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur zur Generierung weiterer Hypothesen genutzt werden.

7. Sind die Studienergebnisse klinisch relevant? – Risikoreduktion und Number needed to treat (NNT)

Die Number needed to treat gibt an, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu verhindern. Die relative Risikoreduktion (RRR) ist abhängig vom Ausgangsrisiko. Die absolute Risikoreduktion (ARR) gibt einen Hinweis auf den klinischen Effekt. Mit ihr lässt sich die NNT berechnen. Es gibt keine Richtschnur, ab welcher NNT sich eine Therapie lohnt. Dieses Konzept ist auch für die Beurteilung von Nebenwirkungen nützlich. Die Number needed to harm (NNH) gibt an, wie viele Personen durchschnittlich behandelt werden müssen, bis ein Nebenwirkungsereignis auftritt. Somit ist in Zusammenschau mit der NNT ein kritisches Abwägen der Vor- und Nachteile einer Therapie möglich.

- ☺ In der ASCOT-Studie senkte Atorvastatin im Vergleich zu Placebo bei Bluthochdruckpatienten mit normalem oder gering erhöhtem? Choles-

terinspiegel das Herzinfarktrisiko relativ um 36 %. Das Studienergebnis wurde entsprechend vermarktet. Das absolute Risiko wurde in der Studie in der Behandlungszeit über 3,3 Jahre von 3 % (Placebo) auf 1,93 % (Atorvastatin) gesenkt. Die absolute Risikoreduktion (ARR) beträgt daher 1,07 %, das sind relativ 36 % von 3 %. ARR = 1,07 % bedeutet: Wenn 100 Bluthochdruckpatienten über 3,3 Jahre behandelt werden, kann bei 1,07 Patienten ein Herzinfarkt verhindert werden. 94 Patienten (100 : 1,07) müssen über den Zeitraum behandelt werden, um ein Ereignis zu verhindern; die NNT beträgt 94.

8. Ist die Studiendauer lang genug?

Bei der (vergleichenden) Beurteilung von Arzneimitteln zur Behandlung chronischer Erkrankungen müssen Studien ausreichend lange durchgeführt werden, um den Therapieeffekt auf harte klinische Parameter beurteilen zu können. Bei der Behandlung des Typ-2 Diabetes reicht die kurzfristige Absenkung des HbA1c-Wertes allein nicht aus, um die Beeinflussung kardiovaskulärer Risiken zu beurteilen, wie die aktuelle Diskussion um die Glitazone zeigt. Ähnliches gilt für die Behandlung der Osteoporose, der Hypertonie, depressiver Erkrankungen etc.

9. Wurden die Ergebnisse aller Studienteilnehmer ausgewertet?

Die Studienteilnehmer sollten so ausgewertet werden, wie sie ursprünglich den Therapiearmen zugeordnet wurden. Bei einer Intention-to-treat-Analyse (ITT) werden zum Beispiel auch Studienabbrecher gewertet, oder die Teilnehmer, die entgegen dem Studienprotokoll auf eine andere Therapie umgestellt werden. Die ITT-Analyse gilt gegenüber der Auswertung „per protocol“ oder „as treated“ als Standard, weil so z. B. Verzerrungen (Abbrüche) aufgrund von Nebenwirkungen erfasst werden. Ferner entspricht die ITT-

Analyse am ehesten der Alltagssituation in der Praxis, weil auch dort ein Teil der PatientInnen nicht die ursprünglich vorgesehene Medikation einnimmt.

☺ In einer einjährigen Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit von Sitagliptin (Januvia) mit Glipizid verglichen (jeweils in der Kombination mit Metformin). Von den ursprünglich 1.172 PatientInnen wurden nur 798 in die Auswertung per protocol einbezogen. In der Studie brachen 15 % der Teilnehmer unter Sitagliptin gegenüber 10 % unter

Glipizid die Therapie wegen unzureichender Wirksamkeit ab. In einer ITT-Analyse hätten diese Studienabbrecher berücksichtigt werden müssen.

10. Wurde die Studie adäquat verblindet?

Die rein zufällige Zuordnung der Probanden zu den Studienarmen und die Verblindung der StudienteilnehmerInnen/BehandlerInnen sind eine wichtige Voraussetzung, um Behandlungseinflüsse, die nicht der reinen Arzneimittelwirkung zuzurechnen

sind, gering und besonders in allen Behandlungsarmen gleich zu halten. Bei einer Auswertung von 250 Studien aus Metaanalysen stellte sich heraus, dass bei nicht adäquater Geheimhaltung der Therapieeffekt um 41 % überschätzt wurde, bei nicht adäquater Verblindung um 17 %.

Quelle:

Arzneiverordnung in der Praxis; Band 35, Ausgabe 4, Juli 2008. Herausgegeben von der Arzneykommission der deutschen Ärzteschaft.

Detaillierte Literaturangaben beim Verfasser

Wirksamkeitsverlust von Plavix durch PPI?

Die FDA informiert am 26.1.2009 auf ihrer Homepage, dass ein möglicher Wirkverlust von Clopidogrel durch die gleichzeitige Gabe eines PPI gegeben sein könnte und dass dieses Thema einer eingehenden Analyse unterzogen wird (http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/clopidogrel_bisulfate.htm, Zugang am 5.5.2009). Die von der FDA zitierten Daten sind bislang widersprüchlich. Einerseits wird auf Ergebnisse von retrospektiven Kohortenstudien hingewiesen, die sowohl bei Patientinnen/Patientennachakutem Koronarsyndrom als auch bei Herzinfarktpatientinnen/-en eine erhöhte Ereignisrate (akutes Koronarsyndrom+Tod bzw. Reinfarkt+Tod) bei gleichzeitiger Therapie mit Clopidogrel und PPI zeigen. Andererseits wird die als mögliche Ursache diskutierte Hemmung der Aktivierung von Clopidogrel in in-vitro-Untersuchungen nicht bestätigt.

Daraus wurde gleich die Hypothese aufgestellt, dass Substanzen wie Eso-

meprazol oder Pantoprazol, die nicht über das Isoenzym 2C19 abgebaut werden, zu bevorzugen sind. Dies steht allerdings in krassem Widerspruch zu neuen Daten des amerikanischen Krankenversicherungsträgers Medco, die im Mai dieses Jahres bei einem Kardiologenkongress präsentiert wurden (<http://cardiobrief.org/2009/05/06/scai-clopidogrelppi-wed-1130am/>, Zugang am 22.6.2009): Die zusätzliche Gabe von Esomeprazol, Pantoprazol oder Omeprazol erhöht um

- 50% das kombinierte Risiko von Krankenhauseinweisungen auf Grund von Herzinfarkt, Schlaganfall, instabiler AP und erneuter Revaskularisation
- 70% das Risiko eines Herzinfarkts oder instabiler AP
- 48% das Risiko eines Schlaganfalls oder entsprechender Symptomatik
- 35% das Risiko einer erneut notwendigen Revaskularisation

Die kritischen klinischen Daten zur Kombinationstherapie von Clopidogrel und PPI weisen unter anderem auf eine erhöhte Sterblichkeit hin, die auf einen Wirkverlust von Clopidogrel zurückgeführt wird.

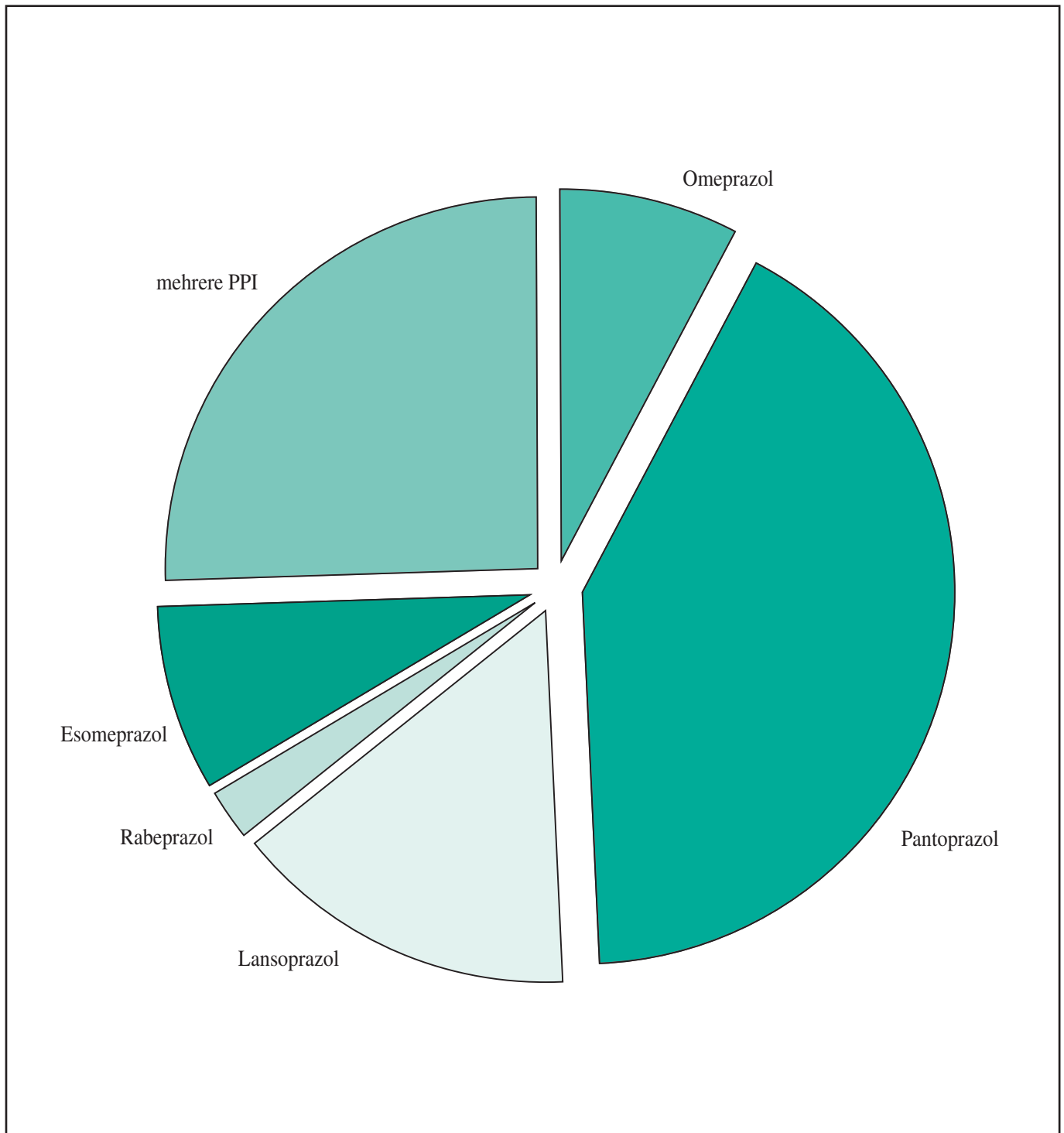
Wie häufig ist die gleichzeitige Therapie von Clopidogrel mit einem PPI in Österreich?

Im untersuchten Kollektiv von 14.713 Neueinstellungen auf Clopidogrel haben 73,4% im Analysenzeitraum von maximal 18 Monaten (Juli 2007 bis Dezember 2008) auch eine Begleittherapie mit einem PPI. 30,9% aller Patientinnen/-en haben bereits im Einstellungsmonat von Clopidogrel eine Begleittherapie mit einem PPI. Die

Substanzverteilung der PPI spiegelt die Entlassungsmedikation des Kran-

kenhauses wider, da die Einstellung auf Clopidogrel und vielfach auch auf

die PPI-Begleittherapie intramural erfolgen.



Haben auch in Österreich die Patientinnen/-en mit PPI-Therapie eine schlechtere Prognose?

Mit einer Sterblichkeit von 6,7% im Analysenzeitraum von 18 Monaten schneidet die PPI-Begleittherapie schlechter ab als die Gruppe ohne PPI mit einer Sterblichkeit von 4,9%.

Diese Daten einer eher unscharfen Analyse sollten nicht überbewertet werden.

Möglicherweise haben Clopidogrelpatientinnen/-en mit einer PPI-Begleittherapie ein primär höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko.

Die aktuelle Diskussion zur Kombinationstherapie von Clopidogrel

und einem PPI sollte jedenfalls dazu führen, die Indikationsstellung für den PPI kritisch zu stellen, „Magenschutz“ ist keine Indikation, und auch die H2-Blocker als Alternativen sollten nicht in Vergessenheit geraten.

Osteonekrosen des Kieferknochens unter Bisphosphonat-Therapie

(ONJ – engl. BP-associated osteonecrosis of the jaw)

Dr. Hans Eichbauer

Bisphosphonate (oral bzw. bei entsprechender Indikation auch parenteral) sind das Mittel der ersten Wahl in der Therapie der Osteoporose. Ein weiterer Anwendungsschwerpunkt ist ihr Einsatz bei der Behandlung von ossär metastasierenden Malignomen.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Reizungen im oberen Gastrointestinaltrakt (orale Anwendung) oder eine kurzzeitige Akut-Phase-Reaktion mit grippeähnlicher Symptomatik (Fieber, Myalgien, Arthralgien) bei i.v. Verabreichung.

2003 wurden erstmals als Komplikation einer Bisphosphonattherapie Nekrosen im Bereich des Kieferknochens beschrieben. Genaue Daten zur Häufigkeit dieser möglichen schwerwiegenden Komplikation liegen nicht vor, die Angaben schwanken zwischen 3,5% und 11% bei parenteraler Gabe im Rahmen einer Myelomtherapie bzw. bei oraler Anwendung zur Osteoporosebehandlung zwischen 1:10.000 und 1:100.000 pro Behandlungsjahr. Für die i.v.-Verabreichung von Bisphosphonaten zur Osteoporosetherapie gibt es aufgrund der erst vor einiger Zeit erfolgten diesbezüglichen Zulassung keine Daten. Allerdings liegt die dafür erforderliche Dosis 10- bis 15fach niedriger als in der Tumorthherapie. Rückschlüsse aus Daten von (vor allem) Myelom-PatientInnen sind somit nicht zulässig.

Nach derzeitigem Wissensstand sind vorangegangene Traumata, Infekte oder dentalchirurgische Eingriffe wie Zahnextraktionen, das Setzen von Implantaten oder parodontalchirurgische Eingriffe unter laufender Bisphosphonattherapie

mögliche Risikofaktoren. Hinzu kommen bei onkologischen PatientInnen vermutlich weitere Kofaktoren wie die Tumorerkrankung an sich, die dafür erforderliche Behandlung (Chemo-, Immuntherapie, hochdosierte Gabe von Glukokortikoiden, Thalidomid) und die dadurch geänderte Immunlage. Welcher dieser Kofaktoren in welchem Ausmaß bzw. in welcher Konstellation letztlich an der Pathogenese der ONJ beteiligt ist, ist nach wie vor unklar.

Empfehlungen:

- Bei onkologischen PatientInnen sollte vor Therapiebeginn mit parenteralen Bisphosphonaten ein dentaler Status erhoben und gegebenenfalls (in Absprache mit dem behandelnden Onkologen) erforderliche Eingriffe vor Therapiebeginn durchgeführt werden. Dazu zählen Zahnextraktionen, die Sanierung von Infektionsherden, die Beseitigung von Druckstellen bei Zahnprothesen usw. Wenn möglich, sollte mit dem Beginn der i.v. Bisphosphonat-Therapie bis zur Abheilung / Abschluss der Sanierung der dentalen Defekte zugewartet werden.
- Die PatientInnen sind über die Erstsymptome (Schmerzen, Schwellung und freiliegende Knochenareale) vor Therapiebeginn über die Notwendigkeit einer konsequenten Mundhygiene zu informieren.
- Ist während einer laufenden i.v. Bisphosphonattherapie ein zahnärztlicher Eingriff erforderlich, so sollte

dieser so minimalinvasiv wie möglich erfolgen (z.B. Wurzelbehandlung anstelle einer Zahnextraktion). Nicht zwingend erforderliche Eingriffe (z.B. das Setzen von Zahnimplantaten) sollten vermieden werden.

- Ob eine vorübergehende Therapiepause zwecks zahnärztlicher Eingriffe Sinn macht, ist ungeklärt.

Die oben genannten Empfehlungen gelten jedoch nach derzeitigem Wissensstand nicht für OsteoporosepatientInnen unter oraler Bisphosphonattherapie, denn die Inzidenz für die Entstehung von Osteonekrosen des Kieferknochens ist bei PatientInnen mit Osteoporose im Vergleich zu PatientInnen mit ossär-metastasierenden Tumorerkrankungen gering.

Literatur:

- Treister NS, Woo SB (2008) Bisphosphonate-Associates Osteonekrosis of the Jaws. In: ASBMR Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. 7th ed., chapt. 107 505-9
- Khosla S et al. (2007) Bisphosphonate-Associates Osteonekrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 22(10): 1479-91

Autor

Dr. Hans Eichbauer
 Hanusch Krankenhaus,
 4. Med. Abteilung
 Heinrich Collinstraße 30
 1140 Wien
 e-mail: hans.eichbauer@wgkk.at

Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen in der Praxis

Die optimale Allokation finanzieller Ressourcen ist das Hauptanliegen der Behandlungsökonomie. Dazu gehört nicht nur, zur größtmöglichen Effizienz in der ärztlichen Behandlung beizutragen, sondern auch, Verbesserungspotenziale in der Therapiequalität aufzuzeigen. Ein österreichischer KV-Träger (NÖGKK) hat deshalb das Problem der **Polypharmakotherapie** und der daraus resultierenden **Arzneimittelwechselwirkungen** als einen ihrer Themenschwerpunkte für die pharmakoökonomische Beratungstätigkeit ausgewählt.

Verordnungen von 469 Ärztinnen und Ärzten

In der Zeit vom 30. 4. bis zum 18. 12. 2008 wurden die Verordnungen von insgesamt 469 Ärztinnen und Ärzten auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen hin analysiert. Die betroffenen Ärztinnen und Ärzte waren zu 92 % Allgemeinmediziner/-innen. Die restlichen stammten aus den Fachgruppen der Internisten und der Neurologen und Psychiater.

Für den Interaktions-Check wurden nur Verordnungen von Patientinnen und Patienten herangezogen, die im Rezeptmonat Februar oder Juli 2008 mehr als 15 Packungen an Heilmitteln auf Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung erhalten hatten. Laut WHO-Definition spricht man bei mehr als fünf gleichzeitig verordneten Wirkstoffen von **Polypharmakotherapie**¹. Je mehr Wirkstoffe gleichzeitig verordnet werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass Arzneimittelwechselwirkungen auftreten: Bei zwei gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln beträgt das Risiko

einer Interaktion 13%, bei 7 gleichzeitig eingenommenen Medikamenten bereits 82 %².

Das Maximum in einem Rezeptmonat für eine Person betrug 47 Packungen bzw. 23 verschiedene Wirkstoffe. Bei insgesamt 17 Ärztinnen und Ärzten konnten im Zuge der Auswertungen auf Basis der maschinellen Heilmittelabrechnung keine Patientinnen und Patienten mit mehr als 15 Packungen pro Rezeptmonat ermittelt werden.

Klassifikation der klinische Bedeutung von Interaktionen im Interaktionsmodul der ABDA-Datenbank³

Die möglichen Interaktionen zwischen den verordneten Arzneimitteln wurden mithilfe des Austria Codex-Interaktionsprogrammes der Österreichischen Apotheker-Verlagsgesellschaft auf Basis der ABDA-Datenbank ermittelt. Nach der ABDA-Datenbank werden Interaktionen in schwerwiegend, mittelschwer, geringfügig und unbedeutend eingestuft. Bei den durchgeführten Analysen wurde bewusst ausschließlich auf mittelschwere und schwerwiegende Interaktionen eingegangen.

Die Verordnung von zwei Arzneimitteln, die eine **schwerwiegende** Wechselwirkung hervorrufen können, ist generell kontraindiziert, da die Kombination lebensbedrohlich sein könnte. Die betreffenden Wirkstoffe können aber in Ausnahmefällen unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingesetzt werden. Arzneimittel,

die mittelschwere Wechselwirkungen hervorrufen, können durchaus gemeinsam angewendet werden, allerdings ist eine entsprechende Überwachung der Patientin / des Patienten auf Interaktionssymptome wie beispielsweise veränderte Laborwerte oder Blutdruckanstieg angezeigt. Weitere Maßnahmen können Einnahme im empfohlenen zeitlichen Abstand, kurzzeitiges Absetzen eines Interaktionspartners oder Dosisanpassung sein. Nach Möglichkeit sollte allerdings auf Arzneimittel ohne potenzielle Wechselwirkung zurückgegriffen werden. **Geringfügige oder unbedeutende** Wechselwirkungen wurden deshalb weggelassen, weil es ansonsten zu einer „Überflutung“ mit Interaktionsmeldungen gekommen wäre. Zudem sind geringfügige Interaktionen oft nur in Einzelfällen, zB bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, relevant.

Die häufigsten Wechselwirkungen

Insgesamt wurden **1.972 Mal Interaktionen** aufgezeigt: In 8,6 % der Fälle handelte es sich um schwerwiegende Wechselwirkungen. Der Rest entfiel auf mittelschwere Interaktionen. Umgelegt auf die Anzahl der Ärztinnen und Ärzte, deren Verordnungen in die Analyse eingeflossen sind, bedeutet dies, dass durchschnittlich vier Interaktionen pro Ärztin/Arzt festgestellt wurden. Pro Patient/-in konnten jeweils bis zu fünf mögliche Wechselwirkungen festgestellt werden.

Die Interaktionsmöglichkeiten, die angezeigt wurden, waren sehr vielfältig: Insgesamt waren es **118 verschiedene Interaktionen**. Die 27 häufigsten Wechselwirkungen, die rund 74 % aller Interaktionsmeldungen ausmachen, wurden in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Interaktion	Anzahl	Klassifizierung	Anteil an allen Interaktionen in %
ACE-Hemmer + Allopurinol	178	mittelschwer	9,0
ACE-Hemmer + NSAR	145	mittelschwer	7,4
Betablocker + NSAR	123	mittelschwer	6,2
Neuroleptika + SSRI	104	mittelschwer	5,3
orale Antidiabetika + nichtkardioselektive β -Blocker	91	mittelschwer	4,6
α 2-Rezeptoragonisten + Betablocker	83	mittelschwer	4,2
ACE-Hemmer + kaliumsparende Diuretika	78	mittelschwer	4,0
AT II-Antagonisten + NSAR	71	mittelschwer	3,6
Kaliumsalze + ACE-Hemmer	64	mittelschwer	3,2
AT II-Antagonisten + kaliumsparende Diuretika	45	mittelschwer	2,3
β-Sympathomimetika + nicht-kardioselektive β-Blocker	44	schwerwiegend	2,2
Gyrasehemmer + polyvalente Kationen	39	mittelschwer	2,0
Neuroleptika + Anticholinergika	39	mittelschwer	2,0
Bisphosphonate + polyvalente Kationen	35	mittelschwer	1,8
Antidiabetika + Glucocorticoide	32	mittelschwer	1,6
Schilddrüsenhormone + polyvalente Kationen	31	mittelschwer	1,6
Betablocker + Cholinergika	29	mittelschwer	1,5
Kaliumsalze + Kalium-retinierende Diuretika	28	schwerwiegend	1,4
Kaliumsparende Diuretika + NSAR	28	mittelschwer	1,4
Theophyllin + nicht-kardioselektive β-Blocker	27	schwerwiegend	1,4
Amiodaron + Betablocker	26	mittelschwer	1,3
Betablocker + Verapamil und Analoga	23	mittelschwer	1,2
Kaliumsalze + AT II-Antagonisten	21	mittelschwer	1,1
Opiode + Enzyminhibitoren / -induktoren (CYP 3A4)	20	mittelschwer	1,0
Buprenorphin + Benzodiazepine	18	schwerwiegend	0,9
Nifedipin und Derivate + Enzyminduktoren (CYP 3A4)	20	mittelschwer	1,0
Statine + Makrolide	18	schwerwiegend	0,9
		Summe	73,9

Information der niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte

Im Anschluss an die Auswertung wurden die verordnenden Ärztinnen und Ärzte im Zuge von Ökonomiegesprächen kontaktiert. Dabei wurden die Interaktionen der einzelnen Patientinnen und Patienten, die in die Analyse aufgenommen worden waren, hinsichtlich Schweregrad, Effekt der Interaktion und mögliche Maßnahmen besprochen.

Analyse in Salzburg⁴

In einer weiteren Analyse, durchgeführt von den Salzburger Landeskliniken Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Abteilungen für Kardiologie und Pharmakologie, wurden über drei Monate alle neu aufgenommenen **Patientinnen und Patienten über 75 Jahren** erfasst, von denen insgesamt 543 (Altersmedian 82 Jahre, 60,2 % Frauen) eingeschlossen wurden.

Die **mittlere Medikamentenzahl** betrug bei der Aufnahme **7,5 ± 3,8**, wobei Frauen signifikant mehr Medikamente einnahmen als Männer. 58,4 % der Patientinnen und Patienten erfüllten das Kriterium für Polypharmakotherapie (> 6 Medikamente). Mit Polypharmakotherapie wurden die Faktoren weibliches Geschlecht, Pflegebedürftigkeit, hohe Anzahl an Entlassungsdiagnosen und ein hoher Punktwert auf der Charlson Komorbiditäts-Skala assoziiert.

Verzichtbare Medikamente wurden bei 36,3 % der Patientinnen und Patienten gefunden, für ältere Menschen inadä-

quate bei 30,1 %. Doppelverordnungen gab es bei 7,6 %, Fehldosierungen, nämlich Überdosierungen bei 23,4 % und potenzielle Medikamenteninteraktionen bei 65,8 % der Patientinnen und Patienten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei 97 von 543 Patientinnen und Patienten (17,8 %) bei der Aufnahme gefunden, bei 56,7 % der Fälle war dies der Grund für die stationäre Aufnahme und bei 18,7 % war eine Interaktion höchstwahrscheinlich an der Entstehung der Symptomatik, die zur Aufnahme führte, beteiligt. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren Hämorrhagien (n=16), Hyponatriämie (n=13), Hypokaliämie (n=10) und Bradykardie (n=10). Polypharmakotherapie, unangemessene Verschreibung und unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind bei älteren internistischen Patientinnen und Patienten vergleichbar häufig wie in anderen westlichen Ländern. Zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei dieser Hochrisikogruppe wird von den Autoren eine **bessere Verschreibungsqualität bedeutsamer gesehen als eine Verminderung der Medikamentenzahl**.

Zukunftsaussichten

Auch wenn nicht jede aufgezeigte Wechselwirkung tatsächlich klinisch aufgetreten sein muss bzw. die möglicherweise ohnehin ergriffenen Maßnahmen aus den Verordnungsdaten eines Rezeptmonats nicht ersichtlich sind, so führt die gezielte Kommunikation über Arzneimittelinteraktionen langfristig bei den verordnenden Ärztinnen und Ärzten zu einer Sensibilisierung für dieses

Thema. Dies wollen wir zum Anlass nehmen, um die bereits vor einiger Zeit begonnene Serie „Beispiel für Arzneimittelwechselwirkungen“ im Rahmen der Vertragspartnerzeitung weiterzuführen. Im Zuge dessen soll auf die am häufigsten festgestellten Interaktionen eingegangen werden.

Literatur

- (1) Gemeinsame Arbeitsgruppe „Zielvereinbarung“ der KV Brandenburg und der Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassen im Land Brandenburg: Arzneimittelausgabenentwicklung in Brandenburg - Leitfaden für Kostentransparenz. Brandenburg 2008, Online im Internet: URL: http://www.kvbb.de/content/kvbb/category/kvbb000189/AM-Inhalt-2008_final.pdf (Zugriff am 10.2.2009)
- (2) Goldberg RM., Mabee J., Chan L., Wong S.: Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. Am J Emerg Med (1996), 14 (5), 447-450
- (3) Gerdemann A., Griese N., Schulz M.: Der Interaktions-Check in der Apotheke. Pharmazeutische Zeitung online (2007), Nr. 39, Online im Internet: URL: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=3754> (Zugriff am 10.2.2009)
- (4) Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M, Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria, Wien Klin Wochenschr. (2008), 120

Red.

www.kgkk.at

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Dr. Christian Sturm

Gesundheitsökonomie