

„Farmácia popular“

Brasiliens Konzept zur Finanzierung der medikamentösen Basisversorgung



Brasiliens Gesundheitssystem umfasst eine staatliche Grundversorgung der Krankenbehandlung seiner über 190 Millionen Einwohner, der Großteil aller Gesundheitsleistungen wird jedoch von Privat-, Betriebs-, Kommunalversicherungen, Stiftungen und als Eigenleistung der

in Anspruch Nehmenden finanziert. Brasilien wendet an Gesundheitsausgaben ca. 9% seines BIP (im Vergleich Österreich 11%) auf, der staatliche Jahresaufwand an Gesundheitskosten beträgt pro Einwohner 466.- US\$ (in Österreich 3783.- US\$!) laut statistischem Jahresbericht 2013 der WHO.

Um im extramuralen Bereich die medikamentöse Basis- und Dauer Versorgung auch allen nicht entsprechend Versicherten zu gewährleisten, wurde 2004 von der brasilianischen Bundesregierung das Konzept „Farmácia popular“ (auf Deutsch „Volksapotheke“) erstellt

Inhalt

„Farmácia popular“	1–3	OAK – NOAK – DOAK: Orale Antikoagulantien	6 – 7
Infektionen des Zentralnervensystems		Was ist „Geriatric“?	8–10
„Giftiger Samstag“	4–5	14 Jahre Raloxifen/Evista	11–12

und gesetzlich verordnet nach dem Motto „saúde não tem preço“ („Gesundheit kostet nichts“).

Mit „Farmácia popular“ übernimmt das staatliche Gesundheitssystem 90-100% der Kosten einer ausgewählten Liste von Medikamenten und Bedarfsmitteln (z.B. Inkontinenzversorgung, Präservative), so dass dem Patienten kein oder nur ein geringer Restbetrag verbleibt. Umgesetzt wird dieses Konzept von der Stiftung „Fundação Oswaldo Cruz“ (FIOCRUZ), die bestimmte Apotheken, Drogerien und andere Verkaufsstellen zur Ausgabe dieser Medikamente ermächtigt. Um diese Begünstigung zu erlangen, müssen sich Patienten zentral registrieren lassen und eine ärztliche Medikamentenverschreibung in den genannten Vertragsstellen vorweisen.

Die **Medikamentenliste** umfasst derzeit 112 Präparate und wird laufend ergänzt und aktualisiert. Die Substanzen sind häufig verordnete Arzneimittel wie Analgetika, Antiinfektiva, Neurologika, Psychopharmaka, Dermatologika, Gynäkologika und Kontrazeptiva, sowie dauerhaft verordnete Medikamente gegen die „brasilianischen Volkskrankheiten“ Hypertonie (33 Millionen Kranke) und Diabetes mellitus (7,5 Millionen Kranke), die zum Großteil sogar gratis abgegeben werden.

In der Liste sind lediglich Wirkstoffe mit Dosierung und Verabreichungsform angeführt, etwaige Namen von Herstellern und Vertreibern werden nicht veröffentlicht.

Die vollständige Liste der „Farmácia popular“ ist unter www.farmaciapopular.net (letzter Aufruf: 12.6.2014) abrufbar, die entsprechenden behördlichen Informationen unter www.saude.gov.br (letzter Aufruf 12.6.2014 – beide nur Portugiesisch!).

Der VP (Verkaufspreis) bezieht sich auf die vom Patienten zu leistende Zuzahlung (pro Tablette, Fläschchen, Tube, Ampulle etc.).

Der Umrechnungskurs betrug am 12.6.2014 1 EUR = 3,01 Reais (R\$)

Auszug aus der offiziellen Liste:

Substanz	Dosierung	Darreichungsform	VP (R\$)
Aciclovir	200 mg	Tablette	0,28
ASS	500 mg	Tablette	0,035
ASS	100 mg	Tablette	0,03
Albendazol	400 mg	Kautablette	0,56
Alendronsäure	70 mg	Tablette	0,37
Allopurinol	100 mg	Tablette	0,08
Amiodaron	200 mg	Tablette	0,2
Amitriptylin	25 mg	Tablette	0,22
Amoxicillin	500 mg	Kapsel	0,19
Amoxicillin	250mg/5ml Tropfen	Fläschchen 60ml	1,96
Azithromycin	500 mg	Tablette	2,64
Benzyl-Penicillin	1,2 Mio IE	Ampulle	1,5
Benzocain		Brechampulle	1,5
Benzylbenzoat	200mg/ml Emulsion	Fläschchen 100ml	1,4
Biperiden	2 mg	Tablette	0,073
Butylscopolamin	10 mg/ml	Tropfen	3,9
Carbamazepin	200 mg	Tablette	0,13
Carbidopa+Levodopa	25mg+250mg	Tablette	0,48
Cefalexin	500 mg	Kapsel	0,4
Cefalexin	250mg/5ml Susp. oral	Fläschchen 60 ml	4,96
Ketoconazol	200 mg	Tablette	0,23
Folsäure	5 mg	Tablette	0,054
Ciprofloxacin	500 mg	Tablette	0,38
Clonazepam	2 mg	Tablette	0,06
KCl	60 mg/ml	Fläschchen 100ml	1,88
NaCl 0,9%	9mg/ml Nasentropfen		0,95
Chlorpromazin	25mg	Tablette	0,1
Dexamethason	0,1% Creme	Tube	1
Dexchlorphenamin	0,4mg/ml Tropfen	Fläschchen 120ml	2,07
Medroxyprogesteron	150mg/ml	Ampulle	1,24
Diazepam	5 mg	Tablette	0,04
Digoxin	0,25 mg	Tablette	0,06
Doxycyclin	100 mg	Tablette	0,38
Norethisteron+Estradiol	50mg+5mg	1 ml Ampulle	1,13
Erythromycin	500 mg	Kapseln	0,54
Ethinylestradiol+Lev. gestrel	0,03mg+0,15mg	Kapseln	0,42
Phenytoin	100 mg	Tablette	0,1
Phenobarbital	100 mg	Tablette	0,06
Fluconazol	100 mg	Kapsel	0,95
Fluoxetin	20 mg	Tablette	0,06
Haloperidol	1 mg	Tablette	0,08
Haloperidol	2 mg/ml Tropfen	Fläschchen 20 ml	1,94
Ibuprofen	300 mg	Tablette	0,16
Levonorgestrel	0,75 mg	Tablette	3,47
Loratadin	10 mg	Tablette	0,05
Mebendazol	100mg/5ml Tropfen	Fläschchen 30 ml	1,1

Gratis werden folgende Präparate gegen Verordnung abgegeben:

Atenolol, Captopril, Enalapril, Osetamivir, Furosemid, Glibenclamid, Hydrochlorothiazid, Losartan, Metformin, Methyl dopa, Nifedipin, Propranolol, Verapamil.

Wenngleich das System „Farmácia popular“ keinerlei Relevanz für unser österreichisches Gesundheitssystem hat, gibt es doch einen interessanten Einblick, wie ein Schwellenland mit begrenzten finanziellen Ressourcen die Basis- und Dauerversorgung seiner Bevölkerung mit Medikamenten finanziell abzusichern sucht: durch eine (Minimal-) Auswahl an rationell kostengünstigen und erwiesenermaßen effektiven Arzneimitteln. Aus diesem Konzept ergeben sich durchaus Anregungen für gesundheitsökonomische Projekte in finanziell bedürftigen Staaten.

Alle Begriffe sind geschlechtsneutral gehalten. Die Übersetzung der portugiesischen Originalquellen erfolgte durch den Autor.

Dr. Hartwig Bailer, MBA
Facharzt für Innere Medizin



Auszug aus der offiziellen Liste: (Fortsetzung der Tabelle von Seite 2)

Substanz	Dosierung	Darreichungsform	VP (R\$)
Metoclopramid	4mg/ml Tropfen	Fläschchen 10 ml	0,75
Metronidazol	250 mg	Tablette	0,1
Metronidazol	5% Vaginalcreme	50g Tube	2,15
Miconazol	2% Lösung	Fläschchen 30ml	1,86
ISMN	20 mg	Tablette	0,1
Neomycin+Bacitracin	5mg+250µg/ g Salbe	10g Tube	1,35
Nystatin	25.000 IE Vaginalcreme	60g Tube	2,28
Norethisteron	0,35 mg	Tablette	0,5
Omeprazol	20 mg	Kapsel	0,23
Paracetamol	500 mg	Tablette	0,09
Paracetamol	100mg/ml Tropfen	Fläschchen 15ml	1
Prednisolon	20 mg	Tablette	0,18
Prednisolon	5 mg	Tablette	0,08
Ranitidin	150 mg	Tablette	0,12
Salbutamol	2 mg	Lutschtablette	0,04
Salbutamol	2mg/5ml Inhal.lösung	Fläschchen 125ml	1,2
Simvastatin	20 mg	Tablette	0,38
Sulf. metoxazol+Trimetoprim	400mg+80mg	Tablette	0,08
Sulfasalazin	500 mg	Tablette	0,4
Fe(II)-Sulfat	40 mg	Tablette	0,04
Tiabendazol	5% Salbe	20g Tube	2,89
Valproinsäure	50mg/ml Lösung	Fläschchen 100ml	4,05



Infektionen des Zentralnervensystems

„Giftiger Samstag“

am 8.3.2014 – Wien, Technisches Museum

Unter diesem Thema standen 3 Vorträge, von denen die beiden ersten unter www.infektiologie.co.at (letzter Aufruf: 24.4.2014) abgerufen werden können; Veranstalter waren die Medizinische Universität Wien (unter der Moderation von Herrn Univ. Prof. Dr. Florian Thalhammer) gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin und der Wiener Ärztekammer.

Bakterielle Meningitis

Die häufigsten Erreger der bakteriellen Meningitis sind **Meningokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae** und **Listeria monozytogenes**.

Bei den in Österreich jährlich ca. 60-80 durch Meningokokken verursachten Fällen ergeben sich **zwei Altersgipfel**: im Kleinkindalter (15 Monate) und im jungen Erwachsenenalter (25 Jahre). Ca. 70% der Erwachsenen sind klinisch gesunde Carrier von Pneumokokken, 40% von Meningokokken.

Die **klassische Trias** Fieber, Nackensteifigkeit und Vigilanzstörung tritt **nur**

bei 2/3 aller Erkrankungsfälle auf. Der **Krankheitsbeginn** ist meist **uncharakteristisch** mit Symptomen eines oberen respiratorischen oder HNO-Infektes, kann sich aber bei über **50% der Fälle innerhalb weniger (4-8) Stunden** zu einer „Meningitis-Symptomatik“ **verschlechtern**, zu der Fieber (90%), Hauteffloreszenzen (70%), Erbrechen (65%) und starke Müdigkeit (55%) zählen. Vor allem **Petechien** deuten auf eine **schwere Verlaufsform** einer Meningokokken-Infektion hin.

Ein **absolutes Muss** ist daher die **frühzeitige, nur auf klinischem Verdacht beruhende Antibiotika-Therapie** – vor **Beginn dieser** (aber niemals erst danach!) ist mit einer Erstdosis **Dexamethason** (in weiterer Folge 4x 10 mg pro Tag durch 4 Tage i.v.) zu beginnen, diese ist besonders bei Pneumokokken sehr effizient.

Der **Liquor** ist bei **Bakterienbefall** trüb, eiweiß- und zellreich, bei **Virus- und Borrelienbefall** klar und lymphozytenreich, bei Borrelien noch eiweißreich. Eine Liquorpunktion erübrigt sich bei eindeutiger neurologischer Symptomatik, diese erfordert aber zusätzlich noch ein Gehirn-CT.

Antibiotika der Wahl sind bei Pneumo- und Meningokokken **Ceftriaxon** bzw. **Penicillin G**, bei Listerien und Haemophilus **Ampicillin** bzw. **Amoxicillin**. Die **Mindesttherapiedauer** beträgt 7 Tage, bei Listerien sogar bis zu einem Monat und länger.

Eine **Meningitis-Prophylaxe** ist streng genommen nur bei „Kissing-Mouth-Kontakt“ bzw. engem Beisammensein in den letzten 5-10 Tagen über mindestens 4 Stunden am Tag erforderlich. Dafür genügt die Einmalgabe von 500-750 mg Ciprofloxacin p.o. oder ein „Single-Shot“ mit 250 mg Ceftriaxon i.m.

Einen sehr hohen Stellenwert, besonders bei Kleinkindern, hat die **Schutzimpfung** gegen Pneumokokken, Meningokokken und Haemophilus, wobei allerdings der Impfschutz nicht alle Erreger global, sondern nur gewisse Serotypen erfasst.

Zerebrale Parasitosen

Die weltweit **häufigste Infektion des ZNS** erfolgt durch Plasmodium falciparum (**cerebrale Malaria**) und ist systemisch zu behandeln. Weniger häufig, da auf afrikanische Endemiegebiete

beschränkt, ist die **Schlafkrankheit**. Sehr selten, wenn gleich aber auch bei uns vorkommend, sind die **Amöben-Meningoencephalitis** und die **Toxoplasmosis** mit cerebraler Abszessbildung.

Neuroborreliose

Damit **Borrelien** in den menschlichen Blutkreislauf kommen können, muss eine Zecke **mehrere Stunden lang saugen**, erst dann können Borrelien aus dem Zeckendarm über die Speicheldrüsen ins menschliche Blut gelangen.

Da Borrelien unterschiedliche Organsysteme zu verschiedenen Zeiten befallen können, ist eine genaue ärztliche Anamnese das wichtigste diagnostische Instrument dieser Erkrankung!

Als „Frühmanifestation“ bezeichnet man das **Stadium I** mit dem „**Erythema migrans**“ (anamnestisch bei 30% aller Patienten zu erheben – ist bezeichnend für eine Borrelieninfektion!) sowie die anschließende **hämatogene** (multilokale) **Aussaat (Stadium II)** als Lymphadenitis, Karditis oder die klassische „**Lyme-Arthritis**“ mit isoliertem Befall eines großen Gelenks. Zum Stadium II zählen auch eine seröse Meningitis (besonders bei Kindern mit 27%) und das „**Bannwarth-Syndrom**“. Das „**Frühstadium**“ (I-II) heilt **nach einer Dauer von bis zu einem halben Jahr** auch ohne Antibiotika (AB)-Therapie **spontan ab!**

Das „**Bannwarth-Syndrom**“ umfasst **80%** aller als „**Neuroborreliose**“ bezeichneten neurologischen **Manifestationsformen** und ist eine rein **klinische Diagnose!** Es tritt nie bei Kindern auf und heilt spontan wieder ab.

Es äußert sich als

- | **Schmerzen** lokal am Zeckeneinstich
- | 2 Wochen später genau dort lokale **Parese** (radikuläre Symptomatik)
- | anschließend **Facialis-Parese**

Die **Schmerzen** (bei 100% aller Infizierten!) sind neuropathisch, treten meist nachts auf mit Besserung tagsüber, typisch ist die Hypersensibilität der jeweiligen Region bei Berührung. **Paresen** treten bei 2/3 aller Fälle auf, davon 50% an den Extremitäten,

bei 50% als Facialis-Parese. Erst in der „paretischen Phase“ wird der **Liquor zellreich** (Pleozytose mit 60-1000 Drittel Zellen) und IgM-reich – nach 12-24 Wochen weitgehende Normalisierung. Unter **AB-Therapie** sind die **Schmerzen nach wenigen Tagen weg**; bei fehlender Besserung der Schmerzsymptomatik bringt ein Antibiotikawechsel keinen zusätzlichen Nutzen und ist daher auch nicht angezeigt. Jede Facialis-Parese bei Kindern ist primär als Borrelien-induziert zu betrachten und kann bis zu 55% auftreten.

„**Spätmanifestationen**“ (**Stadium III**) sind die **Acrodermatitis chronica atrophicans** (stets mit lokalem Erregernachweis!) sowie seltene Formen der „**Neuroborreliose**“, an die besonders zu denken ist bei **starker Gewichtsabnahme** bzw. **unerwarteter Entwicklung einer Demenz**.

| progressive Encephalomyelitis:

44 Fälle dokumentiert mit Paraparesen, **Gewichtsverlust**, Miktionsstörungen, Verschwommensehen, **Ataxie** und psychoorganisches Syndrom. Differenzialdiagnostisch ist u.a. auch eine „multiple Sklerose“ auszuschließen. Dauer über 6 Monate, Defektheilung nach AB-Therapie (diese ist obligat, da es sonst zu weiterer Progredienz der Erkrankung kommen kann!)

| **chronische Borrelien-Meningitis:** psychiatrische **Leitsymptomatik**, Depression, Kopfschmerzen, **Demenz** (rasche Entwicklung!), **Gewichtsverlust**, Meningitis mit **Vasculitis**. Besserung der Demenz nach AB-Behandlung!

Eine **serologische Diagnostik** ist **nur im Frühstadium** bei hoher klinischer **Wahrscheinlichkeit** sinnvoll, nicht aber im Spätstadium und bei unspezifischen Symptomen, zumal in Österreich ca. **10-20% der Bevölkerung** (bei Jägern bis zu 65%) **sero-positiv** sind und **Kreuzreaktionen** hinlänglich bekannt sind. Bei Borrelieninfektionen gibt es nicht den typischen IgG-/IgM-Switch und auch keine spe-

zifischen Marker. Liquor-Antikörper haben zwar einen hohen Prädiktionswert, der Quotient mit den Serum-Antikörpern ist aber beschränkt aussagekräftig.

Das „**Bannwarth-Syndrom**“ ist **zwei Wochen i.v.** mit **Ceftriaxon, Cefotaxim** oder **Penicillin G** (in vier Tages-Einzeldosen!) zu behandeln, radikuläre Symptome bessern sich bereits nach wenigen Tagen Therapiedauer.

„**Post-Lyme-Disease-Syndrom**“ (**PLDS**) tritt bei 1-13% nach Ersterkrankung auf und manifestiert sich als Müdigkeit (chronic fatigue), Myalgien, Gelenkschmerzen und Konzentrationsstörungen. Von einer weiteren AB-Therapie ist kein Nutzen, insbesondere bei der „fatigue“ zu erwarten.

Differenzialdiagnostisch davon ist die „**Chronic Lyme Disease**“ abzugrenzen unter der Annahme einer seronegativen persistierenden Infektion. Optional versucht wurden schon eine Langzeit-AB-Therapie bis zur Beschwerdefreiheit, aber auch eine Fieber-, Ozon-, O2- oder eine Malaria-Therapie.

Im Gegensatz dazu ist „**Chronic Lyme**“ eine hypothetische Krankheit mit völlig unspezifischen Beschwerden, worauf in den USA sogar zum „**War on Lyme**“ in den Medien aufgerufen wurde.

Insgesamt ist die **Neuroborreliose** eine bemerkenswerte Erkrankung, die sicher nicht zu verharmlosen ist und einer **genauen Anamnese** und **klinischen Untersuchung** bedarf mit kritischer Prüfung aller anfallenden Befunde.

Anmerkungen:

Alle Begriffe sind geschlechtsneutral gehalten. Es wurden die wesentlichen Inhalte der Vorträge von Univ.Prof. Thalhammer (Meningitis), Univ.Prof. Walochnik (Parasitosen) und Univ. Doz. Kristoferitsch (Neuroborreliose) wiedergegeben; allfällige Hörfehler sind vorbehalten.

Dr. Hartwig Bailer, MBA
Facharzt für Innere Medizin



OAK – NOAK – DOAK:

Orale Antikoagulantien

Neue orale Antikoagulantien (NOAKs) zur Thromboembolieprophylaxe bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern (VHF). Versuch einer Standortbestimmung zwischen Empfehlungen, Richtlinien, Therapiestandard und Evidence based medicine – eine Gratwanderung

Mit der 2012 erteilten Zulassung von Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®) zur Thromboembolieprophylaxe bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern (VHF) wurden die Therapieoptionen bei dieser mit zunehmendem Alter häufiger werdenden Indikation gegenüber dem bisherigen Behandlungsstandard mit der klassischen oralen Antikoagulation mit Cumarinen erweitert. Das europäische Zulassungsverfahren eines weiteren NOAKs (die auch als direkte orale Antikoagulantien bezeichnet werden = DOAKs), nämlich

Edoxaban (Handelsname in Japan: Lixiana®) ist im Gange.

Unbestritten ergibt sich aus den umfangreichen Zulassungsstudien in großen, aber zum Teil unterschiedlichen untersuchten Patientenkollektiven eine Nichtunterlegenheit („non inferiority“) gegenüber den bisher etablierten Cumarinen (Vitamin-K-Antagonisten = VKAs). Bei fehlenden „head to head“-Studien zwischen den einzelnen NOAKs ist derzeit eine Bevorzugung einer einzelnen Substanz nicht begründbar.

Bei der Anwendung der neuen Substanzen hat – wie im übrigen auch bei

den Cumarinen – eine kritische Abwägung zwischen dem gewünschten Behandlungsziel der Verhinderung embolischer Ereignisse und einem ungewollten v.a. cerebralen Blutungsrisiko zu erfolgen.

Für die NOAKs sind in Abhängigkeit von Substanz und Dosierung - mit dem Vorteil von Fixdosierungen, Wirkspiegeln unabhängig von der Nahrungsaufnahme und gegenüber Cumarinen nicht erforderlichem Gerinnungsmonitoring - eine Reduktion von (cerebralen, intrakraniellen und fatalen) Blutungskomplikationen dokumentiert. Diese Ergebnisse wer-

den in der medizinischen Positionierung der Hersteller bei zumindest gleichwertiger Effektivität zur Cumarintherapie als Vorteile hinsichtlich Sicherheit und Patientenkomfort in den Vordergrund gestellt. Bisher noch fehlende Antidots bei lebensbedrohlichen Blutungen, die dringlich notwendige Berücksichtigung von Ausscheidungswegen, Alter, Körpergewicht, pharmakologischen Interaktionen mit anderen Medikamenten, aber auch die gegenüber Cumarinen deutlich höheren Medikationskosten sind „Hintergrundmusik“. Wie sind bei unterschiedlichen Halbwertszeiten von NOAKs und Cumarinen die therapeutischen Auswirkungen eines Auslassens von Einzeldosen zu bewerten, „entgleiten“ die Patienten bei fehlender Notwendigkeit des Gerinnungsmonitorings der ärztlichen Kontrolle, ist bei einer Nonadherence mit Cumarinen durch den Wechsel auf ein NOAK mit einer besseren Therapietreue zu rechnen?

Da die Notwendigkeit einer Antikoagulation ab einem gewissen Risikorecore beim nichtvalvulären VHF zu den leitliniengesicherten Therapiestandards zählt, ist generell mit einer zunehmenden Verwendung von NOAKs zu rechnen, weil aufgrund unzureichenden Schutzes eine Empfehlung für ASS nicht mehr gegeben werden kann und mit der Etablierung der Fixdosierung ohne Gerinnungsmonitoring bei NOAKs das vermeintliche Problem einer unzureichenden oder schwierigen INR-Einstellung gelöst erscheint.

Seit der Einführung der NOAKs zur Thromboembolieprophylaxe des nichtvalvulären VHF taucht immer wieder die Frage auf, ob die Behandlung mit „bewährten“ Cumarinen und damit die Nichtverwendung der „modernen“ NOAKs trotz Favorisierung dieser Medikamentengruppe in den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC, 2012) ein justiziabler Behandlungsfehler sein kann. Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften sind juristisch zwar nicht verbindliche, aber wichtige Meinungsäußerungen über richtiges ärztliches Handeln. Kommt der Pati-

Die Informationsreihe „Arznei & Vernunft“, die sich seit nahezu zwanzig Jahren bemüht, Behandlungsleitlinien für bestimmte und häufige Krankheitsbilder in Zusammenarbeit von Österreichischer Ärzte- und Apothekerkammer, Pharmaindustrie und Sozialversicherung in einem aufwendigen Leitlinienprozess zu erstellen, widmet sich in ihrer neuesten Publikation umfassend dem Thema Einsatz von Antikoagulantien und Plättchenfunktionshemmern in Therapie und Praxis. Die neue Leitlinie soll dazu beitragen, das Wissen um die heute differenzierter gewordene Entscheidung zur Antikoagulantientherapie bei nichtvalvulärem VHF im Sinne eines Qualitätsmanagements zu vertiefen. Sie bietet aber auch eine Anleitung für den rationalen Umgang mit Antikoagulantien und Plättchenfunktionshemmern bei koronarer Herzkrankheit, Herzklappenerkrankungen, thromboembolischen Ereignissen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, cerebraler arterieller Verschlusskrankheit und peri- bzw. postoperativer Prophylaxe sowie beim Bridging.

Mit diesem Thema soll im Sinne eines Qualitätsmanagements ein Beitrag zu wissenschaftlich begründeter und ökonomisch angemessener ärztlicher Vorgehensweise unter Berücksichtigung der Bedürfnisse und Einstellungen der Patienten, zur Vermeidung unnötiger und überholter medizinischer Maßnahmen und damit auch Kosten, aber auch zu einer aktuellen medizinisch-rechtlichen Bewertung unterschiedlicher Behandlungsoptionen geleistet werden.

Die Leitlinie steht zum Download unter: www.arzneiundvernunft.at zur Verfügung.

ent zu Schaden und war die Behandlung nicht leitlinienkonform, kann der betroffene Arzt allerdings unter empfindlichen Rechtfertigungsdruck geraten.

Die derzeitige „Leitlinienwelt“ der Thromboembolieprophylaxe bei nichtvalvulärem VHF lässt eine Präferenz der NOAKs in dieser Indikation (noch) nicht generell zu und müssen zumindest derzeit sowohl die Behandlung mit Cumarinen wie auch mit NOAKs bei korrekter Indikationsstellung, Beachtung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie entsprechender Therapieadhärenz als gleichwertige „Behandlungsstandards“ betrachtet werden, wenn diese als der jeweilige Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis (medizinische Evidenz) und der ärztlichen Erfahrung interpretiert werden.

Während in den aktuellen europäischen Guidelines der European Society of Cardiology (ESC), des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Canadian Cardiovascular Society (CCS) eine schwache Präferenz von NOAKs gegenüber der Verwen-

dung von Cumarinen (II-a-Empfehlung bzw. II-b-Empfehlung bzw. „conditional recommendation“) gegeben wird, sehen American Heart Association (AHA), American Stroke Association (ASA), American College of Cardiology (ACC) und auch das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zumindest derzeit keine bevorzugte Empfehlung für NOAKs. So kann zumindest aus internationaler Sicht von einer vorläufigen Koexistenz beider Behandlungsoptionen als akzeptierter Behandlungsstandard ausgegangen werden - allgemein gültige Änderungen dieser Einschätzung sind nur nach weiteren Daten aus Langzeitvergleichsstudien unter Praxisbedingungen möglich.

Dr. Norbert Muss,
Facharzt für Innere Medizin
(Kardiologie)



Arzneimitteltherapie im Alter – was gilt es zu beachten?

Was ist „Geriatric“?

Als „Vater der Geriatrie“ gilt Ignatius L. Nascher (1863-1944). In Wien geboren, wanderte er nach Amerika aus. Besonders interessant an seiner beruflichen Ausbildung ist der Aspekt, dass er selbst sowohl Pharmazie als auch Medizin studierte, also sozusagen die personifizierte Interdisziplinarität darstellte.

In Anlehnung an die Pädiatrie stellte er fest, dass das höhere Lebensalter – genauso wie das Kindesalter – einer besonderen medizinischen Spezialisierung und Betreuung bedarf. Dafür schlug er den Terminus „geriatrics“ („Geriatric“) vor, den er von den beiden griechischen Wörtern für „(hohes) Alter“ und „Arzt/ärztlich“ ableitete. Im Jahr 1914 veröffentlichte Nascher das erste Lehrbuch der Geriatrie.

1975 formulierte Bernard Isaacs, ein Professor für Geriatrie in Birmingham in England die „Giganten der Geriatrie“: „immobility, instability, incontinence und intellectual impairment“. Diese sind zentrale, sozusagen „gigantische“ Themen. Sie haben gemeinsam, dass sie mit zunehmendem Alter vermehrt auftreten, einen großen Leidensdruck und persönliche Einschränkungen beim Betroffenen verursachen, und eine Linderung nur durch komplexe Interventionen, vorzugsweise durch ein multidisziplinäres, spezialisiertes Team möglich ist.

Was ist anders in der Geriatrie?

Alte Menschen leiden häufig an mehreren, chronischen Krankheiten gleichzeitig. Dies wird auch als „Mul-

timorbidität“ bezeichnet. Daher nehmen die Patienten zumeist mehr als fünf Medikamente pro Tag ein („Polypharmazie“). Durch die Einnahme mehrerer Arzneimittel können vermehrt relevanten Wechselwirkungen und unerwünschten Nebenwirkungen auftreten.

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Wirkstoffen kann im Alter anders sein, als bei jüngeren Menschen:

Da Kompensationsmechanismen gestört sein können, können Nebenwirkungen wie Orthostase oder Dehydratation häufiger auftreten, und die Empfindlichkeit für zentralnervöse Nebenwirkungen steigt.

Die Nierenfunktion nimmt mit zunehmenden Lebensjahren deutlich ab. - Arzneimittel, die vorrangig renal

eliminiert werden, müssen daher in ihrer Dosis angepasst reduziert werden, um Akkumulationen zu vermeiden. - Die Internetseite <http://www.dosing.de/> bietet hier beispielsweise hilfreiche und frei zugängliche Informationen zur Dosierung bei Nierenfunktionseinschränkungen.

Bestimmte Arzneimittel können bei alten Patienten aufgrund dieser veränderten physiologischen Grundvoraussetzungen anders wirken als bei Jungen und dementsprechend auch beispielsweise zum vermehrten Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen führen.

Was bedeutet „appropriate“?

„Appropriate“ bedeutet „angebracht“, „angemessen“. Umgekehrt bedeutet „inappropriate“ „unangemessen“. Der US-amerikanische Geriater Mark Beers war der Erste, der mit seiner Arbeitsgruppe im Jahr 1991 eine Liste erstellte, in der Arzneimittel angeführt wurden, die aufgrund des vermehrten Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen bei alten Patienten als ungeeignet einzustufen sind. Diese Substanzen werden auch „PIMs“ – eine Abkürzung für „potentially inappropriate medication“ - genannt.

Was ist „potentially appropriate medication“ ?

Zu Ehren von Professor Beers wurde diese Liste später „Beers Criteria“ benannt. Mittlerweile wurde die ursprüngliche „Beers-Liste“ mehrfach aktualisiert, die aktuelle Version stammt aus dem Jahr 2012 und ist zum Beispiel als „Printable Beers Pocket Card“ im Internet frei zugänglich [<http://www.americangeriatrics.org/files/documents/beers/PrintableBeersPocketCard.pdf>].

Der Einsatz von Arzneimittel ändert



sich allerdings nicht nur im Lauf der Jahre, es gibt auch geographische Unterschiede, was die Registrierung und Häufigkeit der Verschreibung von bestimmten Substanzen betrifft. Daher wurde die ursprüngliche Beers-Liste, die sich auf den US-amerikanischen Arzneimittelgebrauch konzentriert, von regionalen Expertengruppen, zum Beispiel für die Situation im eigenen Land adaptiert. Die erste „europäische PIM-Liste“ entstand so 2007. Frankreich, Irland und Norwegen folgten.

Für Deutschland wurden diese Überlegungen mit der sogenannten „Priscus-Liste“ zusammenfasst, die 2010 publiziert wurde. Der Name leitet sich vom lateinischen „priscus“ für „alt, altherwürdig“ ab. Die Originalarbeit (siehe auch Literaturangaben) ist unter dem Link [<http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=77776>] abrufbar.

Für Österreich wurde dann von einem österreichischen Expertengremium unter der Leitung von Dr. Eva Mann und in enger Zusammenarbeit mit den Hauptverantwortlichen der deutschen Priscus-Liste eine österreichische PIM-Liste erstellt.

Wie entstehen solche „PIM“-Listen?

Einer solchen Liste geht eine umfangreiche Literaturrecherche voraus. Die darin identifizierten Risikosubstanzen werden an die Verfügbarkeit des regionalen Arzneimittelmarkts

angeglichen. So entsteht ein Katalog an Substanzen, deren Verwendung im jeweiligen Land üblich ist, und die laut Literatur für alte Patienten ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil aufweist. Diese Arzneimittel werden dann in einem sogenannten „Delphi-Verfahren“ durch Experten beurteilt. Ein Delphi-Verfahren ist ein Befragungsmodell, bei dem die Experten in mehreren Stufen unabhängig voneinander eine Beurteilung abgeben. Durch diese Vorgehensweise soll unter anderem sichergestellt werden, dass jeder Experte seine Meinung unabhängig und vollständig abgibt.

Diese Einzelergebnisse werden dann statistisch ausgewertet, und dadurch ergibt sich dann eine Endbeurteilung, ob eine Substanz in Summe als „potentially inappropriate“ eingestuft wird, oder nicht. An der Erstellung der österreichischen PIM-Liste waren Experten aus dem Bereich Allgemeinmedizin, Geriatrie, klinische Pharmazie, Neurologie, Psychiatrie und innere Medizin beteiligt.

Welche Substanzen sind in der österreichischen PIM-Listen zu finden?

In der Österreichischen PIM-Liste sind 73 Arzneistoffe zu finden, die als „potentiell unangemessen“ für Patienten, die älter als 65 Jahre eingestuft wurden. Hier findet sich zum Beispiel unter der Substanzgruppe der NSAR Indomethacin, das verhältnismäßig

häufig zu ZNS-Nebenwirkungen führen kann. Auch die Verwendung von Ergotaminalkaloiden wird als kritisch gesehen, weil diese unter anderem zu Harnverhalten, Glaukom oder Hypertonie führen können. Die Verwendung von langwirksamen Benzodiazepinen wird als „potentially inappropriate“ eingestuft. Gerade bei längerfristiger Einnahme kann es bei alten Patienten durch diese Substanzen zu kognitiven Einbußen und einem erhöhten Sturzrisiko kommen.

Vorteile und Limitationen von PIM-Listen:

Auflistungen wie die PIM-Listen stellen die Summe des Wissens und der Überlegungen von Experten auf dem Gebiet von Gerontopharmakotherapie dar. Derartige generelle Auflistungen von Risikosubstanzen müssen allerdings immer aufmerksam hinterfragt werden, da jeder Mensch verschieden auf unterschiedliche Arzneimittel reagiert, und somit auch das Nutzen-Risiko-Profil individuell ist. Zusätzlich sind solche Listen natürlich nie tagesaktuell, neue Aspekte, die sich durch aktuelle Forschung ergeben, sind daher erst in der jeweils nächsten Überarbeitung berücksichtigbar. Daher können solche PIM-Listen nur als unterstützende Information und Entscheidungshilfe gewertet werden. Es hat sich allerdings gezeigt, dass die Verschreibung von PIM – auch in Österreich – häufig ist. Gleichzeitig gibt es Forschungsergebnisse, dass der Einsatz von PIMs mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten, die keine PIM



erhalten gekoppelt ist. – Es ist also durchaus wichtig, den Einsatz von PIMs kritisch zu hinterfragen und wo möglich zu vermeiden, um alte Patienten bestmöglich medikamentös zu betreuen.

Abkürzungen:

NSAR = Nicht-steroidale Antirheumatika
PIM = Potentially Inappropriate Medication
ZNS = Zentrales Nervensystem

Autorin:

Mag. pharm. Birgit Böhmdorfer, aHPH
Anstaltsapothekerin Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien
Universitätsklinik für Geriatrie, Christian-Doppler-Klinik, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg

Literatur:

The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(4):616-31
DM Fick, LC Mion, MH Beers, JL Waller. Health Outcomes Associated With Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Res Nurs Health*. 2008;31(1):42-51
HJ Hamilton, PF Gallagher, D O'Mahony. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatrics* 2009;Jann 28;9:5 doi: 10.1186/1471-2318-9-5

S Holt, S Schmiedl, PA Thürmann. Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31-32): 543-51

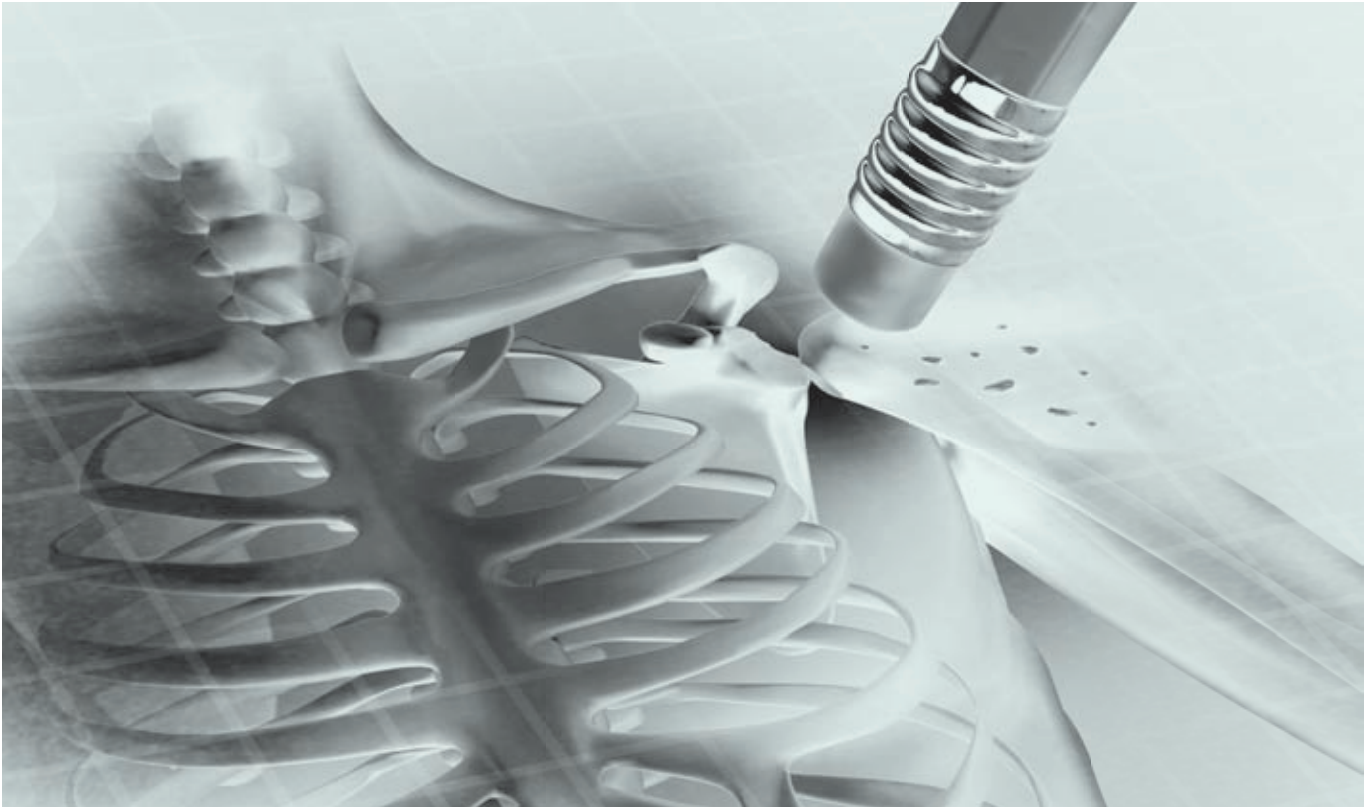
E Mann, B Böhmdorfer, Th Frühwald, RE Roller-Wirnsberger, P Dovjak, Ch Dückelmann, Hofer, P Fischer, S Rabady, B Iglseider. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr* 2012;124(5-6):160-9

E Mann, B Haastert, B Böhmdorfer, Th Frühwald, B Iglseider, RE Roller-Wirnsberger, G Meyer. Prevalence and associations of poten-

tially inappropriate prescriptions in Austrian nursing home residents: secondary analysis of a cross-sectional study. *Wk Klin Wochenschr*. 2013 Apr;125(7-8):180-8.

IL Nascher. *Geriatrics - The Diseases of Old Age and Their Treatment*, including physiological old age, home and instrumental care, and medico-legal relations." Philadelphia: P Blakiston's Sons; (1914)

JM Wooten. *Pharmacotherapy Considerations in Elderly Adults*. *South Med J*. 2012;105(8):437-445



14 Jahre Raloxifen/Evista

Im Jahr 2000 wurde Evista in das damalige Heilmittelverzeichnis aufgenommen. Seit einigen Monaten ist die Substanz auch generisch verfügbar. Welche Erwartungshaltung haben die SV-Träger zu Raloxifen in den kommenden Jahren?

Ist die Substanz durch die Verfügbarkeit der zahlreichen Bisphosphonate (sowohl oral als auch parenteral) und eines Biologikums obsolet geworden?

Gibt es eine spezielle Patientengruppe, die von Raloxifen besonders profitiert?

Ist für die SV-Träger nur der Preisvorteil der Generika relevant?

Einige Antworten zur Versorgungsqualität sind aus den bundesweiten Abrechnungsdaten der SV-Träger bzw. einer repräsentativen Stichprobe, die die patientenbezogenen Daten von 6 GKKs mit insgesamt 4,3 Mio. Anspruchsberechtigten inkludiert, ableitbar. Die Daten zu Raloxifen wurden auch mit jenen anderer Osteoporosemedikamente verglichen.

Siehe Grafik 1.

Aus der zeitlichen Entwicklung könnte abgeleitet werden, dass die Erwartungshaltung gegenüber der Substanz bei Markteintritt größer war, da es bereits nach drei Jahren wieder zu einer Verringerung der Verordnungszahlen gekommen ist. Heißt das, dass es ein „auslaufendes“ Medikament ist? Die Zahlen zu den Neueinstellungen zeigen, dass jährlich bundesweit ca. 500

Patienten neu auf Raloxifen eingestellt werden. Auffällig bei den Neueinstellungen ist das (im Vergleich zu den Bisphosphonateinstellungen, zum Durchschnittsalter der Raloxifen-Patienten in der Zulassungsstudie MORE (66 Jahre) und zum empfohlenen Alter für ein Osteoporose-Screening) niedrige durchschnittliche Alter bei der Ersteinstellung. Siehe Tabelle 1



Grafik 1: Entwicklung Raloxifen von 2000 bis 2013:

Ein grundsätzliches Problem ist die oft publizierte hohe Therapieabbruchrate, die durch die Daten der Realversorgung bestätigt wird: Jede zweite Ersteinstellung auf ein orales Osteoporosemedikament wird innerhalb eines Jahres wieder abgebrochen. Leider bestätigt sich das für die parenterale Intervalltherapie oft genannte Argument der Therapietreue nur zum Teil: auch hier wird jede dritte bis vierte Therapie innerhalb eines Jahres abgebrochen.

Siehe Tabelle 2

Das mögliche Argument, dass Raloxifen außerhalb der (europäischen) Zulassung für die Risikoreduktion von invasivem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen eingesetzt wird, kann nicht bestätigt werden, da nur einige wenige Raloxifen-Patientinnen (0,35%) vorher oder nachher ein Tamoxifen-Präparat erhalten haben. Die Botschaften der SV-Träger, die mit der Analyse der Abrechnungsdaten und dem EKO argumentiert werden, sind folgende:

Die Indikationsstellung für eine Ersteinstellung auf Raloxifen muss klar definiert sein, in Übereinstimmung mit der Zulassung und den Empfehlungen zur Therapie der Knochenbruchkrankheit.

Tabelle 1: Alter und Geschlecht bei Ersteinstellung auf die Osteoporosemedikation:

	Durchschnittsalter bei Ersteinstellung			Anteil weiblicher Patienten		
	2011	2012	2013	2011	2012	2013
Raloxifen	62	62	61	95%	95%	93%
Orale Bisphosphonate	69	69	68	83%	83%	82%
Iv Bisphosphonate	70	71	71	91%	91%	90%
Denosumab 60mg	71	72	73	93%	93%	94%

Tabelle 2: Therapieabbruch der inzidenten Patienten von 2011 innerhalb von 12 Monaten

	Anteil Therapieabbrecher innerhalb eines Jahres in %			Therapieabbruch nach/mit der 1. Verordnung		
	2011	2012	2013	2011	2012	2013
Raloxifen	49%	29%	2013	95%	95%	93%
Orale Bisphosphonate	54%	30%	61	83%	83%	82%
Iv Bisphosphonate	32%	12%	68	91%	91%	90%
Denosumab 60mg	27%	15%	71	93%	93%	94%

Im Behandlungsvertrag mit den Patienten sollte die Notwendigkeit der Langzeittherapie stärker verankert werden. Eine Therapieabbruchrate von 50 % innerhalb eines Jahres ist Anzeiger für eine mangelhafte Versorgungsqualität.

Generisches Raloxifen hat einen Preisvorteil von 25 % (Preisbasis KKP, Mai 2014). Der Preisvorteil des Generikums beträgt bundesweit derzeit über 250.000 Euro pro Jahr.

www.kgkk.at

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Dr. Christian Sturm
Gesundheitsökonomie



**KÄRNTNER
GEBIETSKRANKENKASSE**

A-9021 Klagenfurt, Kempfstraße 8
Tel.: 050 5855-4891, Fax: 050 5855-4895
E-Mail: christian.sturm@kgkk.at