



Herzlich Willkommen bei unserer Ausgabe 2/2019 des Newsletters Arzneimittel aktuell!

Auch diese Ausgabe hält wieder spannende Themen aus dem Praxisalltag für Sie bereit. Unter anderem wollen wir für das Thema anticholinerge Nebenwirkungen sensibilisieren. Diese können sich für den Patienten durchaus dramatisch auswirken, erhalten aber in der Praxis selten die notwendige Aufmerksamkeit.

Ich wünsche Ihnen viel Freude beim Lesen und eine erholsame Sommer- und Urlaubszeit.

Susanne Dolfen

Leiterin der Unternehmenseinheit Arzneimittelversorgung
bei der AOK Nordost – Die Gesundheitskasse

Mehr als Mundtrockenheit und Obstipation: Anticholinerge Nebenwirkung von Arzneimitteln

Oberschenkelhalsbruch lautete die Diagnose bei Martha P.: Der eigentlich rüstigen 74-jährigen war schwindlig geworden, so dass sie das Gleichgewicht verlor und die Treppe zum Garten heruntergestürzt war. „Das kommt mit zunehmendem Alter leider öfter vor“, meinte der aufnehmende Arzt. Das stimmt – aber manchmal ist nicht das Alter, sondern die Arzneitherapie der Auslöser: Eine Fallkontrollstudie bei älteren Menschen zeigt, dass die Behandlung mit Arzneimitteln mit ausgeprägten anticholinergen Wirkungen das Risiko von Sturz und Oberschenkelhalsfraktur verdoppelt [1].

Schwindel und Gleichgewichtsstörungen, so eine Untersuchung aus Deutschland, sind häufige Nebenwirkungen einer anticholinergen, wie auch einer sedierenden Medikation [2].

Anticholinerge Wirkungen können dabei nicht nur Neben-, sondern manchmal auch Hauptwirkung von Arzneimitteln sein. Bei diesen „Anticholinergika“, zu denen z. B. einige Antiemetika, Parkinson-Medikamente, Spasmolytika, Bronchodilatoren und Mydriatika gehören, beruht die therapeutische Wirkung auf ihren anticholinergen Effekten. Und egal ob als Haupt- oder Nebenwirkung – die Anwendung solcher Arzneimittel birgt Risiken, führt zu Adhärenzproblemen und nicht selten auch zum Therapieabbruch durch den Patienten.

Martha P. erhielt seit längerer Zeit das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin und neuerdings auch Solifenacin zur Behandlung von Miktionsstörungen im Sinne einer Dranginkontinenz. Beides sind Arzneimittel mit starken anticholinergen Wirkungen. Da ältere Patienten besonders empfindlich dafür sind, listet die PRISCUS-Liste eine Reihe von anticholinergen Arzneimitteln auf, die im Alter eher

vermieden werden sollten, Amitriptylin und Solifenacin gehören dazu [3]. Tatsächlich werden diese Nebenwirkungen in der Praxis allerdings oft nicht erkannt [4].

Aber woran liegt das? Typische Symptome sind dem Arzt vertraut: Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Obstipation, Harnverhalt und erhöhte Herzfrequenz. Diese bleiben allerdings häufig unentdeckt, weil Patienten die Symptome nicht spontan berichten oder weil Ärzte in der Hektik des Alltags nicht gezielt nach diesen Symptomen fragen. Zudem sind einige Nebenwirkungen weniger bekannt: Kognitive Einschränkungen bis hin zu milder Demenz und die Verstärkung von Gebrechlichkeit sind in Studien gut belegt, werden in der Routineversorgung jedoch häufig übersehen [5]. Weitere Arbeiten berichten auch über eine erhöhte Sterblichkeit in diesem Zusammenhang: In einer Studie wurde eine um 31% erhöhte Mortalität für ältere Patienten in Pflegeheimen bei Behandlung mit mehreren anticholinergen Arzneimitteln beschrieben [6].

Was ist zu tun? Um Patienten vor vermeidbaren Schäden durch die Arzneitherapie zu schützen, ist es erforderlich anticholinergen Nebenwirkungen mehr Aufmerksamkeit zu schenken. Das klingt banal, ist es aber nicht. Eine Literaturanalyse zeigt, dass es 18 verschiedene Klassifizierungssysteme für Arzneimittel nach ihren anticholinergen Effekten gibt, die sich in der Eingruppierung der Wirkstoffe zum Teil relevant unterscheiden [7]. Tabelle 1 auf Seite 2 zählt Wirkstoffe mit starker anticholinergischer Wirkung auf [8].

(1) Entscheidend ist nicht, dass Sie DIESE Liste nutzen, sondern entscheidend ist, dass in der Praxis EINE Liste anticholinergischer Wirkstoffe zum Einsatz kommt. Mit Hilfe



solch einer Liste können diejenigen Patienten identifiziert werden, die ein oder mehrere stark anticholinerg wirkende Arzneimittel erhalten. Dies ist insbesondere wichtig, wenn Patienten gleichzeitig auch von anderen Ärzten behandelt werden [9].

(2) Weiterhin sollten die Patienten sensibilisiert werden, um auftretende anticholinerge Symptome als solche zu erkennen. Hier kann Tabelle 2 auf Seite 2 eine Hilfestellung geben.

(3) Es ist außerdem notwendig, dass bei jeder Verordnung eines Arzneimittels mit anticholinergen (Neben-)Wirkungen die gesamte Medikation daraufhin geprüft wird, ob weitere Arzneimittel mit ebensolcher Wirkung eingenommen werden.

(4) Bei der Verordnung von anticholinergen Arzneimitteln sollte generell überprüft werden, ob die Therapie indiziert und erforderlich ist. ➔

Autor: Prof. Dr. Daniel Grandt, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I am Klinikum Saarbrücken/Vorstandsmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft



Tabelle 1:

Amitriptylin	Doxepin	Propiverin
Atropin	Fesoterodin	Scopolamin
Chlorpheniramin	Flavoxate	Solifenacin
Clemastin	Hydroxyzin	Thioridazin
Clomipramin	Imipramine	Tizanidin
Clozapin	Levomepromazin	Tolterodin
Cyproheptadine	Nortriptyline	Trihexyphenidyl
Darifenacin	Orphenadrin	Trimipramin
Dimenhydrinat	Oxybutynin	Trospium
Diphenhydramin	Procyclidin	

Arzneimittelwirkstoffe im deutschen Markt mit starken anticholinergen Wirkungen [12]

Tabelle 2:

Mundtrockenheit
reduzierter Appetit
trockenes Auge/erhöhter Augeninnendruck
Sehstörungen
Schwindel/Sturzneigung
Obstipation/Subileus
Harnverhalt
Erregung/Unruhe/Delir
Gedächtnisstörungen/kognitive Einschränkung
Demenz

Symptome anticholinergischer Nebenwirkungen

Quellen:

1. Machado-Duque, M.E., et al., Drugs With Anticholinergic Potential and Risk of Falls With Hip Fracture in the Elderly Patients: A Case-Control Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2018. 31(2): p. 63-69.
2. Phillips, A., et al., Anticholinergic and sedative medications and the risk of vertigo or dizziness in the German primary care setting-A matched case-control study from the CONTENT registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018. 27(8): p. 912-920.
3. Holt, S., S. Schmiedl, and P.A. Thurmman, Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*, 2010. 107(31-32): p. 543-51.

4. Weichert, I., et al., Anticholinergic medications in patients admitted with cognitive impairment or falls (AMiCI). The impact of hospital admission on anticholinergic cognitive medication burden. Results of a multicentre observational study. *J Clin Pharm Ther*, 2018. 43(5): p. 682-694.
5. Brombo, G., et al., Association of Anticholinergic Drug Burden with Cognitive and Functional Decline Over Time in Older Inpatients: Results from the CRIME Project. *Drugs Aging*, 2018. 35(10): p. 917-924.
6. Chatterjee, S., et al., Risk of Mortality Associated with Anticholinergic Use in Elderly Nursing Home Residents with Depression. *Drugs Aging*, 2017. 34(9): p. 691-700.
7. Welsh, T.J., et al., Anticholinergic Drug Burden Tools/Scales

and Adverse Outcomes in Different Clinical Settings: A Systematic Review of Reviews. *Drugs Aging*, 2018. 35(6): p. 523-538.
8. Kiesel, E.K., Y.M. Hopf, and M. Drey, An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr*, 2018. 18(1): p. 239.
9. Reppas-Rindlisbacher, C.E., et al., Anticholinergic Drug Burden in Persons with Dementia Taking a Cholinesterase Inhibitor: The Effect of Multiple Physicians. *J Am Geriatr Soc*, 2016. 64(3): p. 492-500.

Update: Vitamin D

Sowohl in der Fach- als auch in der Laienpresse werden Vitamin D und seine möglichen Wirkungen auf die Gesundheit immer wieder thematisiert. Die Normwerte werden allerdings kontrovers diskutiert und die Studienlage ist unübersichtlich.

Status Quo

In den deutschsprachigen Ländern wird im Hinblick auf die Knochengesundheit eine Calcidiol (25-OH-D3)-Serumkonzentration von mindestens 50 nmol/l (20 ng/ml) angestrebt. Als Schätzwert für eine angemessene Zufuhr **bei fehlender endogener Bildung** nennt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) für Erwachsene eine Gabe von 20 µg (800 I.E.) Vitamin D pro Tag.

Als Aufnahmehöchstmenge von Vitamin D gibt die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) für Erwachsene pro Tag 100 µg (4000 I.E.) an. Eine Überdosierung von Vitamin D kann in einer potentiell lebensgefährlichen Hypercalcämie resultieren. Während einer Langzeitbehandlung mit Tagesdosen über 500 I.E. sollten deshalb die Calciumspiegel im Serum und Urin

regelmäßig überprüft werden. Diese Überwachung ist besonders wichtig bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder bei Kombination mit bestimmten Arzneimitteln, wie z. B. Herzglykoside oder Diuretika.

Neueste Studienergebnisse: VITAL-Studie

Im November 2018 wurden die Ergebnisse der US-amerikanischen VITAL-Studie veröffentlicht, an der über 25.800 Erwachsene mit einem Durchschnittsalter von 67,1 Jahren teilnahmen.

Die Teilnehmer wurden in 4 Gruppen randomisiert: Sie nahmen täglich entweder 2.000 I.E. Vitamin D, 1 g Fischöl-Kapseln mit einer definierten Zusammensetzung an Omega-3-Fettsäuren, beide Wirkstoffe zusammen oder Placebo ein.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Häufigkeit invasiver Krebserkrankungen oder schwerwiegender Herz-Kreislauf-Erkrankungen deklariert.

Das Ergebnis: Unabhängig vom Vitamin D-Ausgangsspiegel zeigte sich bei keinem der primären Endpunkte ein statistisch signifikanter Vorteil der Vitamin D-Einnahme.

Es wird Nachbeobachtungen für 2 weitere Jahre geben. Außerdem laufen derzeit noch drei weitere große Studien zur Wirksamkeit von Vitamin D, deren Ergebnisse mit Spannung erwartet werden.

Spiegelbestimmung

Die Bestimmung des Vitamin D-Spiegels wird nur empfohlen, wenn ein begründeter Verdacht auf einen Vitamin D-Mangel vorliegt. Eine Risikoabschätzung aufgrund fraglich evidenter Sturz-, Herzinfarkt- oder Depressionsprävention zählt nicht dazu.

Es gibt verschiedene Bestimmungsmethoden, deren Ergebnisse sich teilweise stark unterscheiden. Zur Interpretation der Messergebnisse sollte demnach der individuelle Referenzbereich der jeweiligen Methode zugrunde gelegt werden. Eine weitere Unschärfe in der Spiegelbestimmung ist bei übergewichtigen Patienten zu beobachten: Hier werden eher niedrige Calcidiol-Werte gemessen, da dieses vorrangig im Fettgewebe gespeichert wird. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte auch die Abhängigkeit der Calcidiol-Konzentration von der Konzentration des Parathormons berücksichtigt werden. ➔

Verordnungsfähigkeit

Nicht verschreibungspflichtige Vitamin D-Präparate, in Kombination mit Calcium oder als Monopräparat, sind gemäß der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage I verordnungsfähig für:

- Patienten mit manifester Osteoporose
- Patienten, die über ein halbes Jahr 7,5 mg Prednisolonäquivalente einnehmen,
- Patienten, die eine Bisphosphonat-Therapie erhalten, gemäß Angabe in der jeweiligen Fachinformation bei zwingender Notwendigkeit.

Verschreibungspflichtige Vitamin D-Präparate können im **therapeutischen**

Rahmen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Einige sind allerdings nur zur einmaligen Anwendung bei Vitamin D-Mangelzuständen zugelassen.

Zur Prophylaxe eines Vitamin D-Mangels besteht keine Verordnungsfähigkeit, auch nicht für die verschreibungspflichtigen Präparate. Beachten Sie zudem die AM-RL §12, nach der vorrangig nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zu Lasten der Versicherten verordnet werden sollen, solange diese zur Behandlung einer Erkrankung medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend sind.

Die Ergebnisse der VITAL-Studie zeigen, dass sich durch die tägliche Einnahme von Vitamin D-Supplementen sowie Omega-3-Fettsäuren (Fischöl) das Risiko für Krebs oder schwerwiegende Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht verringert.

Quellen:

<https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2018/fk28-vitamin-d-vital-studie-krebsrisiko-krebspraevention.php>
<http://www.kardiologie.org>
<https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-d/>
 VerordnungInfo Nordrhein, Januar 2015

Rezept im Fokus Cave Hypokaliämie!

Krankenkasse bzw. Kostenträger Geb.-frei Geb.-pfl. Geb.-nicht Sonstige Unfall Arbeitsunfall		AOK Nordost		Hilfs-Impl.-Spr.-St.-Begr.-Apotheken-Nr. / IK mittel-stoff-Bedarf-Pflicht		6 7 8 9	
Name, Vorname des Versicherten geb. am				Zuzahlung		Gesamt-Brutto	
				15,00		47,46	
Kostenträgerkennung		Versicherten-Nr.		Status		5	
Betriebsstätten-Nr.		Arzt-Nr.		Datum		15.01.18	
Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)		Furo-CT 40mg 100 Tbl. N3		Arzneimittel-/Hilfsmittel-Nr.		Faktor	
Corvaton® retard 8mg 100 Retard-Tbl. N3		03568238		1		1388	
LANICOR TAB 100 St		08705415		1		1668	
		00612269		1		1690	
Bei Arbeitsunfall auszufüllen!		Unterschrift des Arztes Muster 16 (10.2014)		Vertrauensarztstempel			
Unfalltag		Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer					

Serum-Kaliumspiegeln und damit auch die Wirksamkeit.

Infolge seines Wirkmechanismus führt Furosemid zu einer verstärkten Kaliumausscheidung. Durch den Kaliumverlust kann sich die Gefahr einer Intoxikation mit Digitalisglykosiden verdreifachen! In Anbetracht der niedrigen Intoxikationsschwelle und den Risiken, die eine Therapie mit Herzglykosiden mit sich bringen kann, ist ein engmaschiges Monitoring der Digitalis- und Kalium-Plasmaspiegel empfohlen.

Fazit: Unter der Therapie mit Digitalisglykosiden sind die Serum-Zielkonzentrationen im niedrigen therapeutischen Bereich zu gewährleisten (Digoxin 0,5 - 0,9 ng/ml, Digitoxin 8 - 18 ng/ml). Digitoxin sollte bei älteren Patienten mit wechselnder Kreatinin-Clearance wegen seiner stabileren und nierenunabhängigen Eliminationskinetik bevorzugt eingesetzt werden. Die Indikation und der Therapieerfolg sollten regelmäßig und kritisch überprüft werden.

Die Herzglykoside Digoxin und Digitoxin werden zur Reduktion der Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern und/oder chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt.

Beide Substanzen besitzen eine sehr geringe therapeutische Breite. Toxische Erscheinungen (u. a. Herzrhythmusstörungen, Magen-Darm-Beschwerden, Sehstörungen und Müdigkeit) können bereits bei therapeutischen Serumkonzentrationen auftreten. Die Dosisfindung sollte daher patientenindividuell und mindestens unter Berücksichtigung folgender Merkmale erfolgen: Alter, fettfreie Körpermasse und Eliminationsgeschwindigkeit.

Probleme der Digitalis-Therapie im Alter

In diesem Fallbeispiel wird einer 89-jährigen Patientin das Herzglykosid Digoxin zusammen mit dem Schleifendiuretikum Furosemid verordnet.

Im Alter ist die Glykosid-Empfindlichkeit generell erhöht. Sogar bei intakter Nierenfunktion und unauffälliger Kreatinin-Konzentration kann es zu einer verringerten Digoxin-Ausscheidung kommen. Digoxin wird über die Niere eliminiert, eine Nierenfunktionseinschränkung würde sich in diesem Fall zusätzlich negativ auf die Serum-Spiegel auswirken. Eine besser verträgliche Alternative stellt Digitoxin dar, welches nierenunabhängig eliminiert wird.

Kritisches Monitoring bei Digitalis-Therapie

Herzglykoside hemmen das Enzym Na⁺-K⁺-ATPase und verringern so den Einstrom von Kaliumionen in die Herzmuskelzelle. Bei niedrigen Serum-Kaliumspiegeln binden Herzglykoside stärker an das Transport-Enzym - die Wirkung steigt! Dagegen sinkt die Affinität für das Enzym bei höheren

Quellen:

Fachinformation der Wirkstoffe Digoxin, Digitoxin und Furosemid
 Bavendiek U., Bauersachs J. Auslauf Model oder Evergreen? Digitalis bei Herzinsuffizienz. Cardiovasc 2017; 17 (4)
www.dosing.de (www.wechselwirkungscheck.de)



Arzneimittelkongresse für Ärzte in Berlin und Mecklenburg-Vorpommern

Anfang April fand bereits zum vierten Mal der Arzneimittelkongress der AOK Nordost in Berlin statt.

Auf dem Podium diskutierten Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig (Vorstandsvorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)), Rechtsanwalt Rolf-Werner Bock, Prof. Dr. med. Daniel Grandt (Mitglied des Vorstands der AkdÄ und Chefarzt der Klinik für Innere Medizin am Klinikum Saarbrücken) sowie Susanne Dolfen (Leiterin der Unternehmenseinheit Arzneimittelversorgung der AOK Nordost) zum Thema „Multimorbidität – Wann ist weniger mehr? Arzneitherapeutisches Dilemma bei Multimorbidität“.

Anschließend gingen mehr als 130 Ärzte in fachlichen Workshops der Frage nach, wie multimorbide Patienten bestmöglich medikamentös zu behandeln seien. Bei diesem Fortbildungsformat wurde anhand von Echtfällen darüber diskutiert, welche Fallstricke es in der Arzneimitteltherapie zu identifizieren gibt. Zudem wurde erörtert, ob und wann eine Reduzierung von Arzneimitteln einen Mehrwert für die Patienten bietet.

Erstmalig fand Ende Mai der Arzneimittelkongress der AOK Nordost in Schwerin statt. Mit freundlicher Unterstützung der Kassenärztlichen Vereinigung



Mecklenburg-Vorpommern wurde mit über 65 Teilnehmern zum Thema „Management bei Multimedikation“ erst auf dem Podium und anschließend in den Workshops diskutiert.

Wir bedanken uns an dieser Stelle für Ihr reges Interesse.

eLiSa – electronic Life Saver

Das neue Versorgungsangebot „eLiSa – electronic Life Saver“ steht für einen spezifischen, flächendeckenden und sektorenübergreifenden AOK-Prozess zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit unserer Versicherten. Die Basis bildet ein qualitätsgesichertes softwaregestütztes Medikationsmanagement inklusive integriertem Medikationscheck.

So können Sie teilnehmen:

Sind Sie in einem Arztnetz organisiert, wenden Sie sich bezüglich der Teilnahme an Ihren dortigen Ansprechpartner. Alternativ können Sie sich über das Deutsche Vergabeportal (DTVP) unter www.dtv.de im Internet registrieren und selbst am Zulassungsverfahren teilnehmen.

In der Bekanntmachung zu „eLiSa – electronic Life Saver“ finden Sie alle Informationen und obligaten Eignungskriterien.



Nach Ihrer Registrierung zur Teilnahme erhalten Sie eine Bestätigung durch uns und können alle Unterlagen einsehen und herunterladen. Diese sind abschließend vollständig auszufüllen und über das Deutsche Vergabeportal einzureichen. Nach erfolgreicher Prüfung durch die AOK Nordost erhalten Sie den Vertrag zur Unterschrift.

Weitere Informationen zu eLiSa erhalten Sie unter www.aok.de/nordost/elisa. Kontaktieren Sie gerne das eLiSa-Projektteam unter folgender E-Mailadresse elisa@nordost.aok.de oder telefonisch unter **0800 265080-50709** (kostenfrei aus dem deutschen Fest- und Mobilfunknetz).

Kontakt

AOK Nordost – Die Gesundheitskasse
Arzneimittelversorgung
14456 Potsdam

E-Mail-Service: www.aok.de/nordost/mail
Internet: www.aok.de/nordost
Telefon: 0800 265080-24000 (kostenfrei)

Weitere Informationen für AOK Vertragspartner finden Sie auch im Internet unter: www.aok-gesundheitspartner.de/nordost.

Impressum

Herausgeber und verantwortlich: AOK Nordost – Die Gesundheitskasse, Brandenburger Straße 72, 14467 Potsdam
Rechtsform: Körperschaft des öffentlichen Rechts mit Selbstverwaltung Vertretungsberechtigt: Vorstand Frank Michalak (Vorsitzender des Vorstandes)

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beiderlei Geschlecht.

Bilder: Shutterstock