



Willkommen bei unserer Herbstausgabe (03/2017) des Newsletters Arzneimittel aktuell.

In dieser Ausgabe widmen wir uns unter anderem dem häufigen – aber im Alltag oft in den Hintergrund tretendem Thema „QT-Zeit-Verlängerung“. Zu dieser Thematik konnten wir Herrn Prof. Dr. Kai Daniel Grandt (Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I am Klinikum Saarbrücken) für einen Artikel gewinnen; ich wünsche Ihnen viel Spaß beim Lesen unserer neuen Ausgabe!

Haben Sie Fragen, sprechen Sie uns gerne an.

Freundlich grüßt Sie

Susanne Dolfen

Leiterin der Unternehmenseinheit Arzneimittelversorgung  
bei der AOK Nordost – Die Gesundheitskasse

## Plötzlicher Herztod als Nebenwirkungen von Arzneimitteln

Wegen einer Bronchitis erhielt Werner M. eine antibiotische Therapie mit Azithromycin. Eine Routinebehandlung an einem hektischen Vormittag in der Praxis des Hausarztes. Kein Fall, der zum Nachdenken anregen würde, wenn nicht Herr M. am nächsten Morgen leblos im Bett aufgefunden worden wäre. Sekundenherztod, so die abschließende Diagnose bei dem 35-jährigen Patient. Schicksal?

Plötzlicher Herztod ist ein meist ohne bekannte kardiale Vorerkrankung auftretender Sekundentod, der 9 - 10 Betroffene pro 10.000 Einwohner und Jahr meist in mittlerem Alter aus dem Leben reißt, so eine Untersuchung aus den Niederlanden. Das entspricht 40 Todesfällen durch plötzlichen Herztod täglich in den Niederlanden, einem Land mit einem Fünftel der Einwohnerzahl Deutschlands. Der plötzliche Herztod verursacht damit mehr Todesfälle, als AIDS, Brustkrebs, Bronchialkarzinom und Schlaganfall zusammen (3).

Besonders tragisch ist es, wenn die tödliche Herzrhythmusstörung nicht schicksalhaft, sondern arzneimittelbedingt auftritt – so wie bei Werner M.: Azithromycin ist ein Antibiotikum, das zu Veränderungen der kardialen Erregungsleitung führt - erkennbar an der Verlängerung des QT-Intervalls im EKG - und zu potentiell tödlichen Herzrhythmusstörungen, sogenannten Torsades de Pointes Arrhythmien prädisponiert. Ein Risiko, das durch Kombination mehrerer QT-Intervall verlängernder Arzneimittel noch gesteigert werden kann.

„Azithromycin sollte nicht gemeinsam mit anderen Wirkstoffen angewendet werden, die das QT-Intervall verlängern“, stellt die Fachinformation fest. Werner M. hatte als einziges weiteres Arzneimittel das vom Neurologen verordnete Antidepressivum Citalopram eingenommen. Auch kein selten verordnetes, aber dennoch ein mit relevantem Risiko für plötzlichen Herztod assoziiertes Medikament. 2011 hat der Hersteller in Absprache mit der Zulassungsbehörde BfArM in einem „Rote-Hand Brief“ die Ärzte in Deutschland auf das Risiko des plötzlichen Herztodes durch Citalopram aufmerksam gemacht und die Kombination mit weiteren QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln als kontraindiziert eingestuft. Anfang 2012 wurde die Zulassung für die höchste Einzeldosisstärke von Citalopram (60mg) deswegen widerrufen. Bisher wurden über 700 Fallberichte auf Arzneimittel zurück zu führende Torsades de Pointes Arrhythmien veröffentlicht. Für mehr als 70 Wirkstoffe wurde die Verursachung dieser potentiell tödlichen Herzrhythmusstörungen beschrieben. Die gleichzeitige Therapie mit mehreren das QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln wurde dabei als wichtiger Risikofaktor identifiziert. Eine wissenschaftliche Untersuchung zeigte, dass 39 % der Patienten mit QT-Intervall verlängernden Arzneimittel mehr als eines dieser Arzneimittel gleichzeitig erhielten (4).

Das in diesem Newsletter abgebildete „Rezept im Fokus“ (Seite 3) zeigt ein typisches Beispiel: Citalopram wird hier

auf einem Rezept zusammen mit Domperidon verordnet. Auch Domperidon, so der zu dem Arzneimittel im August 2014 veröffentlichte Rote-Hand-Brief, verlängert das QT-Intervall und kann zum plötzlichen Herztod führen, insbesondere bei gemeinsamer Verabreichung mit weiteren QT-Intervallverlängernden Arzneimitteln.

Vor diesem Hintergrund macht es nachdenklich und ist es beunruhigend, dass dem Arzt häufig keine strukturierten Informationen darüber zur Verfügung stehen, welche Wirkstoffe wegen möglicher QT Verlängerung nicht kombiniert werden dürfen. Ein wirksames Risikomanagement zur Vermeidung arzneimittelbedingten plötzlichen Herztodes wird damit erschwert. So verwundert es nicht, dass wirksame Arzneimittel wie Cisaprid und Grepafloxazin weltweit vom Markt genommen werden mussten, weil das Risiko der QT Intervall Verlängerung in der Praxis nicht beachtet wurde (5). Die Erhöhung des Risikos für den plötzlichen Herztod durch Arzneimittel ist die häufigste Ursache für die Rücknahme der Zulassung überhaupt (6). →





## Plötzlicher Herztod als Nebenwirkungen von Arzneimitteln

Für die Angehörigen von Werner M. ist es unverständlich, dass es keine Sicherheitsmaßnahmen im Behandlungsprozess gibt, die Patienten vor vermeidbarem plötzlichen Herztod durch Arzneimittel schützen. Während uns im Auto Sicherheitsgurt, Airbag, ABS und immer mehr technische Sicherheitsausstattungen vor Schäden bewahren, fehlen effektive Strategien, um die sichere Anwendung von QT-Intervall verlängernden Medikamenten zu ermöglichen. In den Niederlanden starben in 2016 übrigens 629 Menschen im Straßenverkehr und mehr als 17.000 am plötzlichen Herztod. Auch wenn der Anteil der medikamentös (mit)verursachten Todesfälle unbekannt ist, macht allein die Häufigkeit der Verordnung QT-Intervall verlängernden Arzneimittel vorausschauendes Risikomanagement zwingend erforderlich.

Was können Sie tun? Problembewusstsein ist der notwendige erste Schritt, das Identifizieren QT-Intervall verlängernder Arzneimittel unter den von Ihnen häufig verordneten Medikamenten der nächste. Notwendige Voraussetzung für adäquates

Risikomanagement ist zudem die Kenntnis der Gesamtmedikation jedes Patienten, d. h. die Kenntnis der von allen behandelnden Ärzten verordneten Arzneimittel und der Selbstmedikation. Das auch frei verkäufliche Omeprazol z. B. verändert zwar nicht die kardiale Erregungsleitung, erhöht aber die Serumspiegel von Citalopram um bis zu 50 %. Das Führen eines aktuellen und vollständigen „bundeseinheitlichen“ Medikationsplans ist daher ein wichtiger Schritt zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Und wie erfahren Sie nun von den Risikowarnungen durch „Rote-Hand-Briefe“? Ein kostenloses Abonnement der „Drug Safety Mail“ der AkdÄ löst dieses Problem für Sie sicher ([www.akdae.de](http://www.akdae.de) → Arzneimittelsicherheit → Drug Safety Mail).

Bei Verordnung von Arzneimitteln mit dem Risiko für plötzlichen Herztod ist die Ableitung eines EKGs geeignet, eine QT-Intervall Verlängerung zu zeigen. Hypokaliämie erhöht das Risiko gefährlicher Arrhythmien und Patienten sollten daher darauf hingewiesen werden, dass z.B. bei

Diarrhoe oder einer Gastroenteritis mit Erbrechen auch eine ansonsten gut vertragene Medikation gefährliche Nebenwirkungen entwickeln kann. Und manche Kombinationen von Arzneimitteln, wie z.B. Citalopram oder Escitalopram mit Azithromycin sollte man grundsätzlich vermeiden.

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

- Quellen: 1. Gorgels AP, Gijsbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest—the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 2003 July;24(13):1204-9.  
2. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of sudden cardiac death in the general population. *J Clin Epidemiol* 2004 January;57(1):98-102.  
3. van NC, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2010 July;70(1):16-23.  
4. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)* 2003 July;82(4):282-90.  
5. Smalley W, Shatin D, Wysowski DK, Gurwitz J, Andrade SE, Goodman M et al. Contraindicated use of cisapride: impact of food and drug administration regulatory action. *JAMA* 2000 December 20;284(23):3036-9.  
6. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004 March 4;350(10):1013-22.

## Arzneimittel-Richtlinie aktuell: Codein als Antitussivum



Der Herbst steht vor der Tür und damit auch die Erkältungs-Saison. Häufig stellt sich dann im Praxisalltag die Frage der Verordnungsfähigkeit verschreibungspflichtiger Antitussiva. Dürfen Codeintropfen und andere Hustenmittel auf einem Kassen- oder einem Privatrezept verordnet werden?

In § 13 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) ist geregelt, dass die Verordnung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Erwachsene ab 18 Jahren nicht zulasten der gesetzlichen Krankenkasse erfolgen darf, solange es sich bei den zugrunde liegenden Erkrankungen um

geringfügige Gesundheitsstörungen handelt. Somit müssen Arzneimittel zur Anwendung bei Erkältungskrankheiten und grippalen Infekten (z. B. Schnupfenmittel, Schmerzmittel, hustenlösende und hustendämpfende Mittel) grundsätzlich auf einem Privatrezept verordnet werden.

Verordnungsfähig ist Codein, wenn der Husten über eine Bagatellerkrankung hinaus geht wie z. B. bei tumorinduziertem Husten, bei Rippenfrakturen oder nach Operationen, um eine OP-Narbe durch ständiges Husten nicht zu belasten.

### Achtung:

Jede Verordnung sollte mit Hinblick auf das mögliche Abhängigkeitspotenzial von Codein und seinen Derivaten sowie auf das Risiko von Atemstörungen, v. a. bei Risikopatienten (Asthma), kritisch hinterfragt werden. Beachten Sie dazu auch die angegebenen Kontraindikationen gemäß der Zulassung.

Bei Pneumonie oder akutem Asthmaanfall dürfen codeinhaltige Arzneimittel nicht angewendet werden.

In § 13 AM-RL ist außerdem der Verordnungsausschluss folgender weiterer Arzneimittel geregelt:

- Mund- und Rachentherapeutika (außer bei Pilzinfektionen, geschwürigen Erkrankungen der Mundhöhle und nach chirurgischen Eingriffen im Hals-, Nasen-, Ohrenbereich)
- Abführmittel (außer bei den in AM-RL Anlage I und V genannten Indikationen)
- Arzneimittel gegen Reisekrankheit (außer bei Anwendung innerhalb der Zulassung gegen Erbrechen bei Tumortherapie oder bei anderen Erkrankungen, z. B. dem Menièreschen Symptomkomplex).

Quelle: G-BA, Fachinformation Tryasol Codein Forte

## Schutzimpfungs-Richtlinie aktuell



### Gemeinsamer Bundesausschuss

Bereits im Oktober 2016 hat die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut die präferentielle Empfehlung für die Indikationsimpfung mit dem nasalen Lebendimpfstoff (Fluenz®) in der Altersgruppe von 2 bis 6 Jahren ausgesetzt.

Die Schutzimpfungs-Richtlinie (SI-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde dementsprechend angepasst und ist im Mai 2017 in Kraft getreten. Hier heißt es nun: „Kinder und Jugendliche bis einschließlich 17 Jahren mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens sollten mit dem ebenso

zweckmäßigen inaktivierten Impfstoff geimpft werden.“

Da die SI-RL die Grundlage für einen Leistungsanspruch innerhalb der GKV bildet, entfällt somit die Erstattungsfähigkeit für Fluenz® Tetra Nasenspray.

Quelle: Epidemiologisches Bulletin Nr. 39/2016, Schutzimpfungs-Richtlinie

## Rezept im Fokus

### Kombination von zwei QT-Zeit verlängernden Wirkstoffen

Der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram ist zugelassen bei depressiven Erkrankungen sowie bei Panikstörungen. Da Citalopram dosisabhängig das QT-Intervall verlängern kann, sollten möglichst vor Therapiebeginn die Elektrolytwerte kontrolliert und ein EKG durchgeführt werden. Die Anwendung von Citalopram ist u. a. kontraindiziert:

- Bei Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder angeborenem Long-QT-Syndrom
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen.

In diesem Beispiel liegen zwei zusätzliche Risikofaktoren vor, nämlich das Alter von über 65 Jahren sowie das weibliche Geschlecht. Ob noch weitere Risikofaktoren wie eine Herzerkrankung oder eine Hypokaliämie hinzukommen, ist unbekannt. Allerdings wird der Patientin zeitgleich das Arzneimittel Domperidon verordnet, welches auch ein beträchtliches kardiales Risiko aufweist. Im Jahr 2014 wurde aus diesem Grund auch ein Rote Hand Brief für den Wirkstoff Domperidon veröffentlicht, in dem die neue Maximaldosis von 30mg/d sowie weitere Anwendungseinschränkungen bekannt gegeben wurden. Wichtig: auch Domperidon ist bei gemeinsamer

Krankenkasse bzw. Kostenträger AOK Nordost 83		BVG	Hilfs- mittel	Impf- stoff	Spr.-St. Bedarf	Begr.- Pflicht	Apotheken-Nummer / IK	
Name, Vorname des Versicherten		6	7	8	9			
geb. am		Zuzahlung		Gesamt-Brutto				
		10,00		63,79				
Kostenträgerkennung		Versicherten-Nr.		Status		Arzneimittel-/Hilfsmittel-Nr.		
				5		Faktor		Steuer
Betriebsstätten-Nr.		Arzt-Nr.		Datum		1. Verordnung		
				12.01.17		04220336		1 2553
Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)						2. Verordnung		
CITALOPRAM DURA 20MG FILMT FTA 100 ST N3						03041465		1 2411
S:1-0-0						3. Verordnung		
DOMPERIDON ABZ 10MG FILMT FTA 100 ST N3						01798000		1 1415
S:1-1-0								
NOVAMINSULFON LICHTEN 500MG FTA 50 ST N3								
S:1-1-1-1								
6661		160117		Abgabe in der A		Unterschrift des Arztes		
Bei Arbeitsunfall auszufüllen!						Muster 16 (10.2014)		
Unfalltag		Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer						

Verabreichung mit QT-verlängernden Arzneimitteln kontraindiziert!

Folglich sollte in diesem Fall keine gleichzeitige Einnahme von Citalopram und Domperidon erfolgen. Bei Änderung der antidepressiven Medikation ist ein abruptes Absetzen zu vermeiden. Hinweise zur ausschleichenden Dosierung sind in der jeweiligen Fachinformation zu finden. Vor dem Hintergrund, dass Antiemetika aus der Gruppe der Prokinetika i. d. R. nur für 5 bis 7 Tage angewendet werden sollen, sollte ein Absetzen erwogen werden.

Um das Risiko bei der Verordnung von QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln abschätzen zu können, ist es wichtig, die gesamte Medikation des Patienten zu betrachten. Haus- und Fachärzte sollten den Patienten ermuntern, bei jedem Arztbesuch den vollständigen und aktuellen Medikationsplan vorzulegen.

**Fazit: Die Kombination mehrerer Arzneimittel mit QT-verlängernder Wirkung sollte möglichst vermieden werden. Ist die Kombination medizinisch unabdingbar, muss ein intensives EKG- und Labor-Monitoring stattfinden.**

Quelle: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe





## Arlevert®: Besonderheiten in der Therapie

Arlevert® (Wirkstoff: Cinnarizin/Dimenhydrinat) ist zugelassen zur Behandlung von Schwindel verschiedener Genese.

Es gehört zu den Arzneimitteln, die gemäß Fachinformation mit Vorsicht eingesetzt werden sollen bei:

- angeborenem langem QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)
- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Antihistaminika, Neuroleptika) oder zu einer Hypokaliämie führen können.

Laut Zulassung sollte die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich sein. Sie sollte sich im Allgemeinen auf die Akutbehandlung beschränken und vier Wochen nicht überschreiten.

Eine Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne eine erneute Beurteilung des Zustandsbildes durch den Arzt erfolgen.

Dennoch wird dieses Arzneimittel häufig v. a. älteren Patienten über einen deutlich längeren Zeitraum verordnet, obwohl Schwindelzustände gerade im Alter überwiegend durch Adaptation verschwinden.

Bei betroffenen Patienten sollte eine kritische Überprüfung aller Arzneimittel stattfinden, da unter der Einnahme bestimmter Medikamente Schwindel gehäuft auftreten kann. Hierzu zählen

unter anderem Vertreter aus den Indikationsgruppen der Analgetika, der Hypnotika, aber auch der Diuretika.

Zur leitliniengerechten Therapie des akuten Schwindels, dessen Diagnose und Behandlung verweisen wir auf die S3-Leitlinie „Akuter Schwindel“ der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin).

[www.degam.de](http://www.degam.de) → DEGAM-S3-Leitlinien - → akuter Schwindel in der Hausarztpraxis

Quelle: Fachinformation Arlevert® Stand 01/2017; DEGAM Leitlinie „Akuter Schwindel“ Kurzversion Stand 2016

**Fazit: Eine Indikation für Antivertiginosa zur Behandlung des akuten Schwindels besteht nur für den kurzfristigen Einsatz.**

## Dritter Arzneimittelkongress für Ärzte: "Management bei Multimedikation - Therapieoptimierung im digitalen Zeitalter"



Bitte vormerken: Am 28. Februar 2018 lädt die AOK Nordost zu einem Arzneimittelkongress für Ärzte nach Berlin ein. Die industrieunabhängige Fortbildung befasst sich diesmal mit dem Thema „Management bei Multimedikation - Therapieoptimierung im digitalen Zeitalter“.

Weitere Informationen dazu finden Sie im Internet unter:

[www.arzneimittelkongress.nordost.aok.de](http://www.arzneimittelkongress.nordost.aok.de)

### Kontakt

AOK Nordost – Die Gesundheitskasse  
Arzneimittelversorgung  
14456 Potsdam

E-Mail-Service: [www.aok.de/nordost/mail](http://www.aok.de/nordost/mail)  
Internet: [www.aok.de/nordost](http://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](http://www.aok-gesundheitspartner.de/nordost).

### Impressum

Herausgeber und verantwortlich: AOK Nordost – Die Gesundheitskasse, Behlertstraße 33 A, 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, Logo „Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)“, juristische Person des öffentlichen Rechts, Wegelystr. 8, 10623 Berlin, AOK-Mediendienst