



Liebe Leserinnen und Leser,

das neue Jahr hat uns mit seinen aktuellen Herausforderungen schon wieder fest im Griff. Unsere Themen in dieser Ausgabe sind u. a. Schritte zur Prüfung von Polypharmazie und die aktualisierte Priscusliste 2.0. In unserem Leitartikel geht es um eine strukturierte Überprüfung und Optimierung der Arzneimitteltherapie. Wir hoffen, Ihnen neue Anregungen für Ihren Praxisalltag zu diesem komplexen Thema mit auf den Weg geben zu können.

Freundlich grüßt Sie

Susanne Dolfen

Leiterin des Bereichs Ambulante Versorgung bei der AOK Nordost. Die Gesundheitskasse.

Sieben Schritte zur Prüfung von Polypharmazie

Polypharmazie bezeichnet die gleichzeitige Behandlung von Patienten mit fünf und mehr Arzneimitteln. Von exzessiver Polypharmazie spricht man bei Therapie mit zehn und mehr Arzneimitteln [1]. Bei Patienten mit vergleichbaren Erkrankungen ist die Behandlung mit Polypharmazie mit dem 1,8-fachen und bei Behandlung mit exzessiver Polypharmazie dem 2,3-fachen Risiko zu versterben, assoziiert [2]. Für Strategien, die strukturiert Polypharmazie überprüfen und korrigieren, konnte gezeigt werden, dass die Mortalität gesenkt werden kann [3]. Wie ist nun dabei vorzugehen? Dies soll nachfolgend an einem Patientenbeispiel erläutert werden.

1. Erfassung der gesamten Arzneimitteltherapie

Frau S. W., 76 Jahre, nimmt die folgenden Arzneimittel regelmäßig ein:

1. Pantoprazol 40 mg Tbl. 1-0-0 p.o. tgl.
2. Ibuprofen 600 mg Tbl. 1-1-1 p.o. tgl.
3. Allopurinol 300 mg Tbl. 1-0-0 p.o. tgl.
4. Enalapril 10 mg Tbl. 1-0-0 p.o. tgl.
5. L-Thyroxin 100 µg 1-0-0 p.o. tgl.
6. Fentanyl Pflaster 50 µg/h alle 3 Tage
7. Zolpidem 10 mg Tbl. 0-0-0-1 p.o. tgl.
8. ASS 100 mg Tbl. 0-1-0 p.o. tgl.
9. Atorvastatin 20 mg Tbl. 1-0-0 p.o. tgl.

2. Erfassung aller bestehenden Erkrankungen, deren Ausprägungen und Behandlungsnotwendigkeiten

Frau S. W. hat die folgenden Erkrankungen:

1. Arterielle Hypertonie
2. Rückenschmerzen und Schmerzen durch Arthrose der Kniegelenke
3. Hyperlipidämie
4. Schlafstörungen

3. Identifizierung behandlungsrelevanter Patientenfaktoren (Alter, Nierenfunktion, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapie, Patientenpräferenz) für die Beurteilung von Indikationen, Kontraindikationen, Auswahl und Dosierung von Arzneimitteln

Bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 50 ml/min sollte eine Überprüfung auf an die Nierenfunktion anzupassende Arzneimittel und ihre Dosierung erfolgen. Die GFR bei der Patientin beträgt 70 ml/min und stellt somit kein Problem dar.

Die Verträglichkeit und die Wirksamkeit der Medikation muss überprüft und die Präferenzen des Patienten für die Festlegung von Therapiezielen (Verbesserung der Lebensqualität oder Lebensverlängerung) erfragt werden.

4. Überprüfung aller Arzneimittel auf Indikationen und Kontraindikationen

Was fällt bei der Patientin auf?

Für Allopurinol und für L-Thyroxin findet sich in der Diagnoseliste keine Indikation.

Allopurinol ist nur indiziert, wenn schon einmal ein Gichtanfall aufgetreten ist – was bei dieser Patientin nicht der Fall ist. Die asymptomatische Hyperurikämie ist nicht behandlungsbedürftig [4, 5]. Daraus folgt das Absetzen von Allopurinol.

Schilddrüsenhormone sollten bei dokumentierter Hypothyreose verordnet werden, die z. B. nach Resektion oder nach Hashimoto Thyreoiditis auftreten kann [6]. Eine Hypothyreose ist nicht bekannt. L-Thyroxin kann abgesetzt werden. Dies kann übrigens abrupt erfolgen und ist ohne Risiko für Patienten, selbst wenn entgegen aller Wahrscheinlichkeit doch eine Hypothyreose bestehen sollte. Eine Kontrolle von

TSH vier bis acht Wochen nach Absetzen dokumentiert die Schilddrüsenfunktion. Nur bei TSH-Werten über 10 mU/l ist eine Substitution von Schilddrüsenhormonen bei älteren Patienten in Erwägung zu ziehen. Die prospektiv-randomisierte TRUST-Studie hat für ältere Menschen sogar mit TSH-Werten bis zu 20 mU/l gezeigt, dass die Schilddrüsenhormongabe im Vergleich zu Placebo weder Müdigkeit, Stimmung, kognitive Funktion, Muskelkraft, Lebensqualität oder andere Gesundheitsparameter verbessert. Die Ergebnisse der TRUST-Studie werden durch eine aktuelle Metaanalyse bestätigt [6].

Für ASS gibt die Patientin an, dass sie es zur „Vorbeugung“ gegen Herzinfarkt einnimmt. Die Primärprophylaxe ist obsolet, daher kann ASS abgesetzt werden [7].

5. Prüfung Wirkstoffauswahl und -kombination

Da die Patientin älter als 65 Jahre ist, sollten potentiell altersinadäquate Arzneimittel gemäß der 2023 aktualisierten Priscusliste 2.0 kritisch hinterfragt werden [8]. Eine intensive Abwägung von Notwendigkeit und Alternativen besteht hier für Ibuprofen 600 mg p.o. und Zolpidem 10 mg p.o. in Dauertherapie.

Bei der Kombination von Ibuprofen und ACE-Hemmern besteht das Risiko der Verschlechterung der Nierenfunktion. Wenn Ibuprofen nur wegen der Kniegelenk-arthrose eingesetzt wird, könnte man den Wechsel auf eine topische Applikation in Betracht ziehen. Gegen Rückenschmerzen hilft dies nicht. Eine Dosisreduktion auf 3 x 400 mg täglich – wenn kein Verzicht möglich



ist – sollte versucht werden. Des Weiteren könnte man den ACE-Hemmer durch einen Calciumantagonisten, z. B. Amlodipin ersetzen und so das Interaktionsrisiko vermeiden.

Deutlich riskanter ist die Kombination Fentanyl plus Zolpidem. Eine gleichzeitige Behandlung mit Opioiden und Tranquilizern sollte wegen Erhöhung der Mortalität nicht erfolgen [9-12]. In einer prospektiven amerikanischen Beobachtungsstudie an Seniorenheimbewohnern waren die Todesraten auf Grund von Überdosierungen unter einer Kombinationstherapie von Opioiden und Benzodiazepinen 10-mal höher als unter Opioiden allein [9]. Zolpidem ist zudem gemäß Priscus Liste für Frau S. W. in dieser Dosis inadäquat, nicht als Dauertherapie wirksam und sollte daher abgesetzt werden. Das ist allerdings nicht ganz einfach, weil sich bei längerer Therapie eine Abhängigkeit entwickelt und plötzliches Absetzen Entzugserscheinungen auslösen kann. Diese umfassen u. a. Unruhe und Schlafstörungen und können so den Eindruck erwecken, dass das Medikament doch notwendig wäre. Hilfreich ist hier neben der Aufklärung bezüglich möglicher Entzugserscheinungen und vor allem den Risiken einer langfristigen Einnahme auch ein langsames Ausschleichen der Medikation, was durchaus mehrere Wochen dauern kann. Wichtig ist es, Patienten zu bestärken, dass die Schlafqualität davon profitiert. Gegebenenfalls kann die Empfehlung pflanzlicher Präparate eine Hilfe sein.

6. Prüfung der Dosierung

Die Verordnung von Opioiden sollte immer kritisch hinterfragt und folgende Prinzipien gemäß der S3 Leitlinie (LONTS) berücksichtigt werden: Vor Einleitung einer Therapie mit Opioiden sind die nicht-medikamentösen Therapieoptionen zu optimieren und medikamentöse Alternativen zu erwägen. Eine alleinige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzsyndromen sollte nicht durchgeführt werden. Selbsthilfeangebote und physikalische und/oder physiotherapeutische und/oder psychotherapeutische Verfahren können eingesetzt werden. Länger als 12 Wochen sollten Opioide nur eingesetzt werden, wenn unter Therapie von vier bis zwölf Wochen eine klinisch relevante Reduktion der Schmerzen eingetreten ist. Transdermales Fentanyl kann eingesetzt werden, ist oralem Morphin allerdings nicht überlegen und ist bei starken Schwankungen der Schmerzintensität während des Tages und in der Nacht nicht zu empfehlen. Eine Tagesdosis von 120 mg Morphinäquivalent (MEQ) sollte nur in Ausnahmefällen überschritten werden. 120 mg MEQ entsprechen 50 µg/h Fentanyl. Insofern wäre zu prüfen, ob nicht eine Dosis von 25 µg/h entsprechend 60 mg Morphinäquivalent pro Tag ausreichend ist. Ohne das Vorliegen von weiteren Risikofaktoren für eine gastrointestinale Blutung empfehlen aktuelle Leitlinien keine Therapie mit PPI bei Patienten unter Monotherapie mit einem NSAR [13]. Risikofaktoren für eine gastrointestinale Blutung bei Patienten unter Monotherapie mit NSAR sind gemäß aktuellen Leitlinien z. B. Alter \geq 65 Jahren, Ulkusanamnese, eine gleichzeitige Einnahme gerinnungsaktiver Medikamente, ein schwerer Verlauf einer Allgemeinerkrankung (z. B. Typ-2-Diabetes), Rauchen oder eine Infektion mit *H. pylori* [13]. Die Patientin Frau S. W. ist 76 Jahre alt und hatte schon mehrfach einen *Ulcus ventriculi*. Dies spricht für die Behandlung mit Pantoprazol.

7. Prüfung auf fehlende notwendige Therapie

Hier fällt auf, dass kein Laxans zur Verhinderung einer Obstipation durch Opioidtherapie verordnet wird. Die Anamnese zeigt, dass hier kein Bedarf besteht.

Was bleibt übrig, was hat sich geändert? Die Empfehlungen sind:

1. Pantoprazol 40 mg Tbl. 1-0-0 p.o. tgl.
2. Ibuprofen 400 mg Tbl. 1-1-1 p.o. tgl.
3. Amlodipin 5 mg Tbl. 1-0-0 p.o. tgl.
4. Fentanyl Pflaster 25 µg/h alle 3 Tage
5. Atorvastatin 20 mg Tbl. 1-0-0 p.o. tgl.

Es ist hilfreich, Patienten mit komplexer Arzneimitteltherapie strukturiert und schrittweise zu optimieren. Die Reduktion der Arzneimittelzahl wird von Patienten meist sehr begrüßt und ist sinnvoll, vorausgesetzt, sie erfolgt evidenzbasiert.

Autor: Prof. Dr. Daniel Grandt, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin am Klinikum Saarbrücken

Referenzen:

1. Masnoon, N., et al., What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*, 2017. 17(1): p. 230.
2. van Dam, C.S., et al., Polypharmacy, comorbidity and frailty: a complex interplay in older patients at the emergency department. *Eur Geriatr Med*, 2022.
3. Bloomfield, H.E., et al., Deprescribing for Community-Dwelling Older Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 2020. 35(11): p. 3323-3332.
4. Beslon, V., et al., Effects of Discontinuation of Urate-Lowering Therapy: A Systematic Review. *J Gen Intern Med*, 2018. 33(3): p. 358-366.
5. Carnovale, C., M. Venegoni, and E. Clementi, Allopurinol overuse in asymptomatic hyperuricemia: a teachable moment. *JAMA Intern Med*, 2014. 174(7): p. 1031-2.
6. Bekkering, G.E., et al., Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*, 2019. 365: p. l2006.
7. Abdelaziz, H.K., et al., Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*, 2019. 73(23): p. 2915-2929.
8. Mann, N.K., et al., Potentially Inadequate Medications in the Elderly: PRISCUS 2.0-First Update of the PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int*, 2023(Forthcoming).
9. Park, T.W., et al., Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2015. 350: p. h2698.
10. Dasgupta, N., et al., Cohort study of the impact of high-dose opioid analgesics on overdose mortality. *Pain Medicine (United States)*, 2016. 17(1): p. 85-98.
11. Marshall, U., et al., Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 2016. 20(5): p. 767-776.
12. Gaither, J.R., et al., The Association Between Receipt of Guideline-Concordant Long-Term Opioid Therapy and All-Cause Mortality. *Journal of General Internal Medicine*, 2016. 31(5): p. 492-501.

Daridorexant – Wirkstoff im Spotlight

Daridorexant (Quviviq®) ist in Deutschland der erste Vertreter dualer Orexinhemmer. Die Wachheit soll verringert werden, ohne dass das Verhältnis der Schlafphasen beeinträchtigt wird. Der Stellenwert des deutlich höherpreisigen Daridorexant (bis zu 20-mal teurer als andere Schlafmittel) als ein therapeutischer Fortschritt bei der Insomnie muss durch weitere vergleichende Studien geklärt werden. Zu dieser Auffassung kommt auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und sieht keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die endgültige Entscheidung diesbezüglich trifft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Es gilt weiterhin, dass die kognitive Verhaltenstherapie als Therapie der ersten Wahl durchzuführen ist. Erst im nächsten Schritt kann unter strenger Indikationsstellung und regelmäßiger Evaluation eine medikamentöse Therapie erfolgen. Die Wirkstoffwahl ist patientenindividuell und der Einsatz sollte unabhängig vom Arzneistoff möglichst kurz sein. Ein Vorteil gegenüber anderen Schlafmitteln ist bislang nicht belegt. Zwar liegt bisher keine Beschränkung der Einnahmedauer von Daridorexant vor, jedoch fehlen für den Einsatz als Dauermedikation Langzeitstudien. Der G-BA prüft aktuell, ob die Anpassung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie bezüglich der Anwendungsdauer von Daridorexant notwendig ist.

Indikation

Daridorexant ist zugelassen zur Behandlung von schweren Schlafstörungen, deren Symptome seit mindestens drei Monaten anhalten und die Tagesaktivität beträchtlich negativ beeinflussen.

Studiendaten

In den zwei zulassungsrelevanten multizentrischen randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudien waren als primäre Endpunkte die Veränderung der Einschlafzeit und die Dauer der nächtlichen Wachphase nach einem bzw. drei Monaten definiert. Unter der Therapie mit 50 mg Daridorexant konnte die Einschlafzeit von einer Stunde in der Zulassungsstudie um rund 30 Minuten und unter Placebo um rund 20 Minuten verkürzt werden. Die nächtlichen Wachphasen wurden um rund 30 Minuten in der Verum- und um 6 Minuten in der Placebogruppe verkürzt. Ein signifikanter Beleg für die Reduktion der Schläfrigkeit am Tag fehlt. Unmittelbar nach dem Absetzen nehmen die Schlafstörungen wieder zu.

Nebenwirkungen und Interaktionen

Als Nebenwirkungen treten häufig Kopfschmerzen, Somnolenz und Müdigkeit, gelegentlich Schlafparalyse und Halluzinationen auf. Eine Verschlimmerung von Depressionen und Suizidgedanken scheint möglich, da dies für den in den USA zugelassenen Orexin-Antagonisten Suvorexant bekannt ist.

Daridorexant wird unter anderem über das Leberenzym CYP 3A4 verstoffwechselt. Die gleichzeitige Therapie mit starken CYP 3A4-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin) ist kontraindiziert, bei mittelstarken CYP 3A4-Inhibitoren wird eine Dosisanpassung empfohlen. Starke CYP 3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin) können zum Wirkverlust führen. Auch bei der gleichzeitigen Anwendung mit Substraten von CYP 3A4, CYP 2C9 oder P-gp ist Vorsicht empfohlen.

Und übrigens:

Die AOK Nordost unterstützt ihre Versicherten auch mit weiterführenden Informationen und Tipps zu Schlafstörungen im Internet unter:

www.aok.de/pk/magazin/wohlbefinden/schlaf

Quellen:

- Fachinfo-Service: Quviviq 25 mg/ 50 mg, Stand 05/2022, 023828-80598
- arznei-telegramm; Schlafmittel – Daridorexant; 54: 1-3, publiziert am 20.01.2023
- IQWiG, [A22-123] Daridorexant (chronische Insomnie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand 15.02.2023

NEU: Off-Label Use Anträge online übersenden

Ab sofort können Sie Anträge für unsere Versicherten zur Vorabprüfung für die Verordnung von Arzneimitteln außerhalb der Regelleistung (OLU) online auf unserer Internetseite unter

<https://www.aok.de/gp/wirtschaftliche-verordnung/off-label-use>

ausfüllen und per E-Mail über die AOK Nordost-KIM-Adresse

aok-gesundheitskasse@aoknordost.kim.telematik

mit der Dienstkennung „e-Nachricht“ einreichen. Geben Sie dazu im Betreff „OLU“ und die Krankenversicherungsnummer des bei der AOK Nordost versicherten Patienten an. Nur in Ausnahmefällen kommt nach

dem Urteil des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002 eine Verordnung eines Arzneimittels außerhalb des Zulassungsgebiets zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) in Betracht. Folgende Kriterien müssen kumulativ erfüllt sein:

1. Es geht um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung.
2. Es ist keine andere Therapie verfügbar.
3. Es besteht aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann. Damit Letzteres angenommen werden

kann, müssen Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann.

Wird von den Vorgaben in der Fachinformation abgewichen (z. B. Indikation, altersbezogene Anwendung, Dosierung), ist von einem Off-Label Use auszugehen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie Wirkstoffe aufgelistet, die für bestimmte Indikationen off-label zu Lasten der GKV verordnet werden dürfen. Hierfür muss vorab kein Antrag gestellt werden.

PRISCUS 2.0 – umfangreicher und differenzierter

Die Zunahme der Morbidität im Alter ist ursächlich für die Polymedikation. Die physiologisch bedingten Veränderungen in der Pharmakodynamik und -kinetik im Alter können zum Anstieg an unerwünschten Arzneimittelwirkungen und damit sogar zur Erhöhung der Mortalität führen. Dies gilt es zu verhindern. Die in 2022 aktualisierte Priscus-Liste 2.0 führt potentiell inadäquate Medikamente (PIM) für Menschen über 65 Jahre auf und ist eine wertvolle Hilfestellung für die Optimierung der Therapie von betagten Patienten.

Warum neu? Obwohl der Anteil an über 65-jährigen an allen gesetzlich krankenversicherten Personen bei 22,4 % liegt, sind Daten aus klinischen Studien für ältere Menschen stark begrenzt. Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von neuen Arzneimitteln, aber auch die Einschätzung von aktuellen Erkenntnissen zu bekannten Arzneimitteln im Hinblick auf ältere Menschen durch Experten aus verschiedenen Fachrichtungen ist eine wertvolle Hilfe im Streben nach weniger Polymedikation und mehr Arzneimitteltherapiesicherheit.

Was ist neu? 177 Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen wurden als PIM eingestuft.

Das sind mehr als doppelt so viele wie in der ersten Version von 2010. Die Wirkstoffe einiger Gruppen, wie z. B. Neuroleptika oder nichtsteroidale Antirheumatika wurden einzeln bewertet. Einige Wirkstoffe sind nur über die Therapiedauer und/oder Dosisobergrenzen (bezogen auf die Tagesdosis) als PIM definiert worden. So wird beispielsweise Ibuprofen als PIM bewertet, wenn es in einer Tagesdosis von mehr als 1200 mg ohne Protonenpumpenhemmer (PPI) länger als sieben Tage oder mit PPI-Prophylaxe länger als acht Wochen verordnet wird.



Als neues Indikationsgebiet sind die oralen Antidiabetika aufgenommen worden.

Die Verordnung von PPI ist fortwährend ein Thema in der hausärztlichen Praxis und findet nun auch Einzug in die Priscusliste. Es gilt für alle Altersgruppen: eine Evaluation, ob die langfristige Verordnung notwendig und sinnvoll ist, sollte alle 1 - 3 Monate erfolgen. Bei den Senioren sollte ein besonderer Fokus auf den Osteoporose-Status sowie auf die mögliche Beeinflussung von Magnesium- und Vitamin B12-Spiegeln gelegt werden.

Die Aktualisierung der Priscus-Liste wird so manchen Medikationsplan auf den Prüfstand und die Belange der geriatrischen Patienten in den Vordergrund stellen. Es ist ein Leitfaden für die Qualität der Arzneimittelversorgung älterer Menschen, doch das Abwiegen von Nutzen und Risiken im individuellen Fall bleibt weiterhin ärztliche Aufgabe.

Quellen:

<https://www.priscus2-0.de>

Thürmann, P., Mann, NK., Zawinell, A., Niepraschk-von Dollen, K., Schröder, H. (2022). Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen – PRISCUS 2.0. In: Schröder, H., Thürmann, P., Telschow, C., Schröder, M., Busse, R. (eds) Arzneimittel-Kompass 2022. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-66041-6_4

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)

Dies ist eine Information gemäß § 73 Absatz 8 des fünften Sozialgesetzbuches (SGB V).
Weitere Informationen für AOK Vertragspartner finden Sie auch im Internet unter: www.aok.de/gp.

Impressum

Herausgeber und verantwortlich: AOK Nordost. Die Gesundheitskasse., Brandenburger Straße 72, 14467 Potsdam
Rechtsform: Körperschaft des öffentlichen Rechts mit Selbstverwaltung | Vertretungsberechtigt: Daniela Teichert – Vorsitzende des Vorstandes der AOK Nordost, Hans-Joachim Fritzen – Stellvertretender Vorsitzender des Vorstandes der AOK Nordost

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten geschlechtsneutral.
Bilder: AOK-Mediendienst