

# Ökonomie in der Praxis

2\_2010

■ Serviceblatt für Behandlungsökonomie

Die Problematik  
der Poly-  
pharmakotherapie  
im Senium 2

Statintherapie 5

Klinisch relevante  
Interaktionen  
zwischen  
Clopidogrel und  
Protonenpumpen-  
Inhibitoren 7

Links und inter-  
essante Studien 11

Das Öko-Eck:  
Clopidogrel 12



# Die Problematik der Polypharmakotherapie im Senium

International Symposium on Polypharmacy for the Elderly  
8. September 2009, Med. Universität Wien

Referenten aus Deutschland, den Niederlanden, Ungarn und Österreich berichteten bei einer Tagung in Wien über ihre spezielle Situation zum Thema Polypharmakotherapie im Alter. Im Anschluss daran wurde mit Teilnehmern aus sieben Nationen über Zukunftsmodalitäten diskutiert und ein Optionsmodell aufgezeigt.



Bezüglich des **Ist-Zustandes** wird festgestellt, dass die medikamentöse Versorgung der Generation der über 60-Jährigen in den präsentierenden Ländern im Sinne einer unkritischen Polypragmasie eine Überversorgung darstellt und daher als nicht zufrieden stellend beurteilt werden muss. Direkte Vergleiche zwischen den vier Ländern sind wegen der Uneinheitlichkeit der Analysen nicht exakt möglich, wobei die Situation bei uns in Österreich bedenklich, aber keinesfalls schlechter ist. Am meisten betrifft die Polypharmakotherapie das Herzkreislaufsystem, Nervensystem, Blut und Alimentation (ATC-Codes C, N, B und A).

Von Polypharmakotherapie wird gesprochen, wenn die PatientInnen mehr als fünf Wirkstoffe zugleich erhalten. In der untersuchten Gruppe der 60 bis 69-Jährigen imponiert die Gruppe derer mit 5 bis 8 eingenommenen Substanzen mit einem 25-Prozent-Anteil, die Patienten mit 9 bis 12 und mehr als 13 eingenommenen Substanzen haben einen Anteil von je 14 Prozent. Die Anzahl derer mit mehr als 13 eingenommenen Substanzen steigt in der Gruppe der 70 bis 79-Jährigen auf 24 Prozent und ab dem 80. Lebensjahr auf knapp 30 Prozent. Erschwerend kommt dazu, dass zusätzlich etwa 15 Prozent OTC-Präparate eingenommen werden.

Die Situation multimorbider geriatrischer PatientInnen ist ungleich schwieriger als die von „normalen“ älteren Per-

sonen, wobei für beide Gruppen hinterfragt werden muss, ob diese Personen im Stande sind ihre Medikation dahingehend zu managen, dass bei den Betroffenen

- die Feinmotorik ausreicht, um die Einnahme durchzuführen (wie z. B. Verpackung, Tablettenteilung, Tropfenzählung)
- die kognitive Kompetenz besteht, die Verschreibung umzusetzen (z. B. Einnahmezeit)
- die Notwendigkeit der Therapie erkannt wird (Priorisierung, Bedarfsmedikation).

Bei 50 Prozent der PatientInnen und 25 Prozent der Verschreiber besteht eine Überschätzung der diesbezüglichen Fähigkeiten, was durch mangelnde oder fehlende Unterstützung bei 32 Prozent der unter-80-Jährigen und 43 Prozent der über-80-Jährigen verschärft wird.

## Arztbezogene Faktoren

Einerseits muss vermehrt auf Dosierungen und potenzielle Interaktionen Rücksicht genommen werden, was rein in der Verantwortung des Verschreibers liegt. Dasselbe gilt für die Verordnung von Medikamenten, die für alte Menschen unangemessen sind. Entsprechend der Beer's-Liste sind

zahlreiche Präparate für ältere Kranke nicht geeignet<sup>(1,2)</sup>, und die meisten unerwünschten Nebenwirkungen treten bei der Gabe von

- lang wirkenden Benzodiazepinen,
- Nifedipin und
- Amitriptylin auf.

Andererseits sollte bei jeder Verschreibung die Notwendigkeit hinterfragt bzw. eine Priorisierung gemacht werden. Die Substanzen

- Pentoxifyllin,
- Ginkgo biloba,
- Allopurinol und
- Magnesiumsalze

werden neben anderen sehr oft verschrieben<sup>(3)</sup>, haben aber letztendlich keinen oder nur geringen therapeutischen Wert. „Ut aliquid fiat“ ist hier der absolut falsche Weg.

Doppelverschreibungen, vor allem bei Benzodiazepinen und Diuretika, sind ein zusätzliches Problem, das leicht vermieden werden kann<sup>(3)</sup>.

**Ineffektive Therapien sind nicht nur teuer, sondern auch ein großes Risiko für die PatientInnen.**

### Patientenbezogene Faktoren

Die erhöhte Plasmakonzentration eines Wirkstoffes führt neben einer Reduktion der Metabolisierung auch zu einer Abnahme der Rezeptoraktivität im Alter. Des Weiteren bergen die Abnahme der Homöostase und die Multimorbidität negative Effekte. Parallelbehandlungen und mangelnde oder abnehmende Compliance verschärfen die Situation zusätzlich, sodass negative Reaktionen leichter entstehen. Die nachlassende Nierenfunktion und der Einsatz von Antipsychotika bei Verhaltensstörungen stehen hier an erster Stelle bei bis zu 95 Prozent der Bewohner von Seniorenheimen<sup>(4)</sup>.

Parkinsonismus, Bewegungsunruhe, muskuläre Dystonie und tardive Dyskinesie sind die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen einer antipsychotischen Therapie, meistens basierend auf Dosierungsfehlern.

Auf Grund der im Senium veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik empfiehlt sich, Therapien mit niedrigen Dosen zu beginnen und bis zur optimalen Dosierung langsam aufzutitrieren („**Start low, go slow**“)

### Sturzrisiko im Alter

Psychopharmaka sind allgemein einer der größten Risikofaktoren der „Fallsucht“ mit einer relativen Risikorate von

28,3 Prozent, gefolgt von Antiarrhythmika, Digoxin und Diuretika<sup>(5)</sup>.

Im Rahmen der Polypharmakotherapie stellt die Gabe von einer Risikosubstanz bereits eine erhöhte Sturzgefahr dar. Dass dadurch auch das Frakturrisiko steigt ist evident. Neben den Antipsychotika ist hier auf das deutlich erhöhte Risiko bei SSRI-Gabe hinzuweisen. Das Absetzen der Sturz-Risiko-Medikamente (insbesondere der Sedativa, aber auch kardiovaskulärer Präparate) führt nachgewiesen zum Erfolg einschließlich einer Verbesserung der gesamten Bewegungssituation<sup>(6)</sup>. Die Problematik des Absetzens kann minimiert werden, wenn bestimmte Medikamente erst gar nicht eingesetzt werden. Dies gilt entsprechend der Beer's Liste besonders für die Benzodiazepine.

#### Substanzen mit hohem Sturzpotenzial:

Sedativa, Antidepressiva, Antihypertensiva, Analgetika, Antivertiginosa.

#### Substanzen mit geringerem Sturzpotenzial:

Nitrate, Antiarrhythmika, Betablocker-Augentropfen, Neuroleptika, Antidiabetika, Nikotinsäure, Urolog. Spasmolytika.

### Arzneimittelinteraktionen

Wenn man bedenkt, dass zwei Medikamente ein Risiko für Interaktionen von 13 Prozent in sich tragen, dies bei vier Medikamenten auf 38 Prozent und bei sieben Medikamenten auf 82 Prozent ansteigt, so ist die pharmakologische Polypragmasie, insbesondere beim älteren Menschen, tunlichst zu reduzieren. Wenn man weiters bedenkt, dass es bei möglichen Interaktionen entweder zu keinen (62 Prozent) oder in 24 Prozent der Fälle zu insignifikanten Wechselwirkungen kommt, bleiben 10 Prozent klinisch relevante Wirkungen übrig und zusätzlich 4 Prozent gefährliche Nebenwirkungen. Hier ist neben den reinen arzneimittelbezogenen Wechselwirkungen zusätzlich an die extrinsische Beeinflussung durch Umwelt, Nikotin, Alkohol, ärztliches Therapiemanagement und die Marktsituation hinzuweisen. In einem zweiten Schritt sind auf intrinsischer Seite neben Alter und Organfunktionen, Nebenerkrankungen, Genetik, Geschlecht und Rasse zu berücksichtigen.

Neben diesem pharmakospezifischen Problembereich können zusätzlich noch Irrtümer der PatientInnen und falsche Interpretationen von Anweisungen zu negativen Auswirkungen führen.



**Es darf nicht sein, dass wir die Therapie der Therapie therapieren!**

**Empfehlungen**

Ziel des Symposiums war Empfehlungen für die Praxis zu erarbeiten. Die Beer's Liste darf als Basisliteratur in keiner Praxis fehlen, obwohl sie keinen Anspruch auf Vollständigkeit stellt, aber auch klinisch nicht relevante Substanzen enthält.

- Auf Grund der Häufigkeit von Interaktionen ist folgende Reihung der Wirkstoffgruppen vorzunehmen: 1. SSRI, 2. Betablocker, 3. ACE-Hemmer, 4. NSAR, 5. Ca-Antagonisten, 6. Penicilline, 7. Glucocorticoide oral.

**Marcoumar und Diclofenac** (vorwiegend im stationären Bereich), durch Kombination verursachte Blutungen stellen 50% aller Interaktionen dar.

**SSRI** und **NSAR** (Risiko der gastrointestinalen Blutung steigt um das 16-fache) ist die häufigste Ursache von Wechselwirkungen in der täglichen ambulanten Praxis.

**NSAR** und **ASS** reduziert die cardioprotektive Wirkung der Acetylsalicylsäure.

**SSRI** und **Tamoxifen** wirkt sich negativ auf die Wirkung von Tamoxifen aus.

**Clopidogrel** kann in seiner Wirkung durch **Atorvastatin** bzw. **Ca-Antagonisten** bzw. **PPI** eingeschränkt werden.

- Kombinationspräparate können die Behandlung vereinfachen, werden aber die Polypharmakotherapie nicht reduzieren. Es ist daher notwendig, dass jeder Verschreiber die einzelnen aktiven Substanzen kennt einschließlich ihrer Evaluierung. Für die Einleitung der Behandlung und die Dosistitration sollen die Einzelsubstanzen eingesetzt werden. Die Verfügbarkeit eines Kombinationspräparates alleine darf die Wahl nicht beeinflussen. Bei Einhaltung dieser Schritte können eine Verbesserung der Verträglichkeit und der pharmakologischen Wirksamkeit, die Erhöhung der Compliance sowie eine Kostenreduktion erzielt werden.

Es sind aber auch die Nachteile der Kombination ins Kalkül zu ziehen, wie die geringere Flexibilität beim Dosieren oder unnötiges Therapierisiko. Daher sind auch Kombinationen mit unklarem Nutzen wie z. B. ein Erkältungsmix oder Schmerzkombinationen zu meiden. Dies gilt besonders auch im Hinblick auf die unkontrollierte Einnahme von OTC- Präparaten.

Eine „Polypille“, wie etwa die Post-Herzinfarkt-Alles-Kombination, ist heute lediglich als Idee für die Zukunft zu sehen.

**Der konsensuelle Abschluss der Veranstaltung brachte folgende Empfehlungen:**

- Beratung und Training der Verordner extramural und intramural mit Qualitätskontrolle der Therapieempfehlungen
- Intra – extramurale Schnittstellenverbesserung
- Kommunikationsverbesserung Spezialist – Hausarzt
- Eine Kennzeichnung von Arzneimitteln mit hohem Interaktionspotenzial ist einzufordern
- Verbesserung von e-health und Unterstützung durch entsprechende Software
- Kommunikation aller Beteiligten insbesondere bezüglich OTC-Präparaten und doctor shopping
- Priorisierung notwendiger Medikation nach dem Motto: weniger ist manchmal mehr
- Regelmäßige Überprüfung der Dauermedikation
- Nur Kombinationspräparate mit klarem therapeutischem Nutzen einsetzen, der mit freier Kombination nicht erreicht werden kann.
- Bessere Integration der Geriatrie in die medizinische Ausbildung
- Leicht verständliche Beipackinformationen
- Klinische Studien mit geriatrischen Patienten

*Literatur:*

- (1) Beers M.H. et al.: *Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. Arch. Intern. Med* 1991 Sep.; 151 (9): 1825 - 32.
- (2) Fick D.M. et al.: *Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch. Intern. Med.* 2003 Dec.; 163 (22): 2716 – 24
- (3) Schuler J. et al.: *Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. Wien Klin Wochenschr.* 2008; 120:733-741
- (4) Saltz B.L. et al.: *Recognizing and Managing Antipsychotic Drug Treatment Side Effects in the Elderly. Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6 (Suppl 2):14-19
- (5) Leipzig R.M. et al.: *Drugs and falls in older people: a systematic review and metaanalysis: I. Psychotropic drugs, II. Cardiac and analgesic drugs. J Am Geriatr Soc.* 1999; 47(1):30-39 & 40-50
- (6) Van der Velde N. et al.: *Risk of falls after withdrawal of fall-risk-increasing drugs: a prospective cohort study. BJ Clin Pharm* 2007; 63(2): 232-237.

# Statintherapie

Autor: A.Univ.-Prof. Dr. Christoph Ebenbichler, Klinische Abteilung für Innere Medizin I, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck

**Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nach wie vor die Hauptursache von Morbidität und Mortalität. In Europa verursachen kardiovaskuläre Erkrankungen 4,35 Millionen Todesfälle pro Jahr und belasten zu 23 Prozent das gesamte Gesundheitsbudget.**



Das **LDL-Cholesterin** stellt sicherlich den **Hauptrisikofaktor** der Atherosklerose-entwicklung bzw. -progression dar. Neben anderen Therapieformen stellen HMG-CoA Reduktasehemmer (Statine) einen Meilenstein in der Therapie der Hyperlipidämie dar.

Die Strategie der aggressiven LDL-Cholesterinsenkung mit Statinen kann sicherlich die kardialen Ereignisse reduzieren, wenn auch nicht auf Null. Dies stimmt insbesondere für Patienten, die der Hochrisikogruppe nach den Richtlinien des National Cholesterol Education Programm angehören.

## Cholesterinkonsensus der Austrian Atherosclerosis Society 2006

Risikokategorie	LDL-Zielwert	Schwellenwert für Einleitung einer medikamentösen Therapie
<b>sehr hoch</b> akutes Koronarsyndrom stabile KHK bei Diabetes mellitus Atheroskleroseprogredienz	<70 mg/dl	>70 mg/dl
<b>hoch</b> stabile KHK bei Nichtdiabetikern manifeste extrakoronare Atherosklerose Typ-2-Diabetes (10-Jahres-Risiko >20%)	<100 mg/dl	>100 mg/dl
<b>mäßig</b> 2+ Risikofaktoren (10-Jahres-KHK-Risiko <20%)	<130 mg/dl	>130 mg/dl
<b>gering</b> 0 – 1 Risikofaktor (10.Jahres-Risiko meist <10 %)	<160 mg/dl	>190 mg/dl

**Therapeutische Lebensstilmodifikation unmittelbar bei Überschreiten des LDL-Cholesterin Zielwertes.**

**Medikamentöse Therapie**

- bei „sehr hohem“ und „hohem“ Risiko sofort
- bei mäßigem und geringen Risiko, wenn nach 3-monatiger Lebensstilmodifikation die obigen Schwellenwerte überschritten werden

**Ein hohes Risiko eines Ereignisses besteht bei**

- Patienten mit stabiler koronarer bei Herzerkrankung (KHK) ohne Diabetes,
- manifester Atherosklerose in extrakoronaren Gefäßregionen und
- bei Typ II Diabetes mellitus sowie
- bei Patienten mit einem 10 Jahres-KHK-Risiko nach dem Framingham Risk Score von über 20 Prozent.

In diesen Patientengruppen sollte ein LDL-Zielwert von **unter 100 mg/dl** erreicht werden.

**Der Risikokategorie ‚sehr hoch‘ werden**

- Patienten mit akutem Konorarsyndrom,
- Diabetiker mit KHK und
- Patienten mit Atheroskleroseprogredienz zugeordnet.

In diesen Patientengruppen sollte ein LDL-Cholesterin-Zielwert von **unter 70 mg/dl** erreicht werden.

Einige rezente, randomisierte klinische Studien haben die aggressive Lipidsenkung bei diesen Patientengruppen untersucht und die LDL-Cholesterinzielwerte unter 70 mg/dl bestätigt.

Die **praktische Umsetzung dieser Leitlinien** wird jedoch oft nicht erreicht. In dem in Österreich durchgeführten Hospital Screening Projekt zeigte sich, dass bei lediglich 52 Prozent der Patienten der Hochrisikogruppe der LDL-Cholesterin-Zielwert erreicht wird.

Bei zwei Dritteln der Patienten, die den LDL-Cholesterin-Zielwert nicht erreichten, wurde die bestehende Therapie fortgeführt, lediglich bei einem Drittel wurde die Therapie in Form einer Dosiserhöhung oder einer Änderung der Substanz adaptiert.

Statine sind aufgrund ihrer Wirksamkeit zur LDL-Cholesterinsenkung sowie ihres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils sehr häufig verwendete Substanzen. Die Wirksamkeit von Statinen ist natürlich substanz- und dosisabhängig, wobei eine Verdoppelung der Dosis im

Allgemeinen lediglich eine um sechs Prozent höhere LDL-Cholesterinsenkung bringt.

In Österreich ist die Gesamtheit der lipidsenkenden Medikamente entsprechend dem Ampelprinzip unterschiedlichen Boxen zugeordnet. Mit Statinen der Grünen Box ist die Therapie zu beginnen. Bei Nichterreichen des Zielwertes kann auf ein Statin aus der Gelben Box bzw. auf ein Kombinationspräparat gewechselt werden.

**Das wichtigste Kriterium zum Wechsel auf ein Präparat aus der Gelben Box ist das Nichterreichen des LDL-Cholesterin-Zielwertes. Die klinischen Daten sowie das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sind zu beachten. Die prozentuelle LDL-Senkung als Surrogatmarker finden Sie hier:**

**Prozentuelle Reduktion von LDL-Cholesterin in Abhängigkeit von Statin und Dosis**

(zusammengefasst von 164 randomisierten, placebo-kontrollierten klinischen Studien) und die **Monatstherapiekosten (Basis KVP, Stand Mai 2010, jeweils kostengünstigstes Präparat)**

Substanz/Dosis	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatin	- 37% € 30,40	- 43% € 46,70	- 49% € 46,70	- 5% € 46,70
Fluvastatin			- 27% € 9,55	- 33% € 7,50
Lovastatin		- 29% € 10,65		
Pravastatin		- 24% € 9,00	- 29% € 9,00	
Rosuvastatin	- 43% € 30,45	- 48% € 49,85	- 53% € 61,55	
Simvastatin		- 32% € 8,05	- 37% € 8,05	- 42% € 9,60

Referenz:  
Law MR, NJ Wald, AR Rudnicka. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. British Medical Journal 2003; 326:1423-1427

# Klinisch relevante Interaktionen zwischen Clopidogrel und Protonenpumpen-Inhibitoren

Dr. Karin Ortner, Anstaltsapotheke des Landesklinikums Mostviertel Amstetten

**Clopidogrel gehört – gemeinsam mit den verwandten Substanzen Ticlopidin und Prasugrel – zur Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer.**



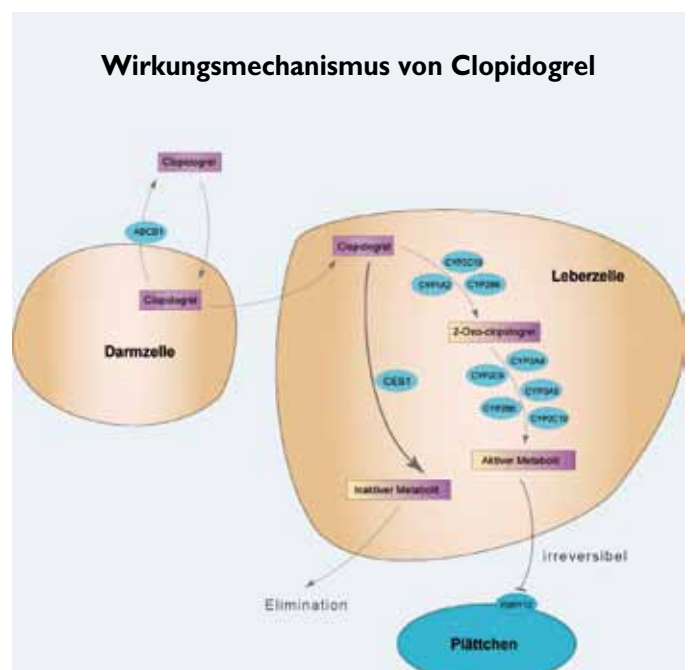
## Pharmakokinetik

Nach oraler Aufnahme wird Clopidogrel rasch resorbiert. Der Arzneistoff, der ein Prodrug darstellt, unterliegt in der Leber einem ausgeprägten First-pass-Effekt und kann im Plasma nur während kurzer Zeit nachgewiesen werden. Der in der Leber durch Esterasen gebildete Hauptmetabolit (85 Prozent), ein Carboxylsäurederivat, ist ebenfalls unwirksam. <sup>(1)</sup>

## Wirkungsmechanismus

Bei der hepatischen Biotransformation durch das Cytochrom-P450-System wird ein kleiner Teil des applizierten Clopidogrels durchs Oxidation und nachfolgende Hydrolyse in den aktiven Metaboliten, ein Thiolderivat, umgewandelt. An der oxidativen Umwandlung sind vor allem die Cytochrome CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 und CYP3A4/5 beteiligt. Der aktive Metabolit blockiert die Bindung von ADP an den plättchenspezifischen Rezeptor P2Y12 und hemmt damit die Plättchenaggregation. Da die Bindung an den Rezeptor irreversibel ist, wird die Aggre-

gation für die gesamte Lebensdauer der Plättchen (7 bis 10 Tage) gehemmt. <sup>(2,3)</sup>





## Non-responder

Kürzlich veröffentlichte Studien zeigten, dass das Ansprechen der Patienten auf Clopidogrel sehr stark variabel ist. 20 bis 40 Prozent der Behandelten zeigten keine oder nur eine schlechte Hemmung der APD-induzierten Plättchenhemmung.

CYP2C19 ist eine der wichtigsten Untereinheiten des Cytochrom-Systems der Clopidogrel-Aktivierung. Ein genetischer Polymorphismus von CYP2C19 wird mit beeinträchtigter Metabolisierung des Arzneistoffes in Verbindung gebracht.

Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte, dass Träger eines CYP2C19-Allels mit verminderter Funktion einen niedrigeren Spiegel des aktiven Metaboliten, verminderte Plättchen-Hemmung und ein höhere Rate an schweren kardiovaskulären Zwischenfällen haben. <sup>(3, 4, 5)</sup>

Durch diese Erkenntnisse sah sich die US Food and Drug Administration (FDA) 2009 veranlasst, die Herstellerfirmen aufzufordern, den Einfluss bestimmter genetischer Konstellationen näher zu untersuchen. <sup>(6)</sup>

## Wechselwirkungen

Der Aktivierungsmechanismus von Clopidogrel über das Cytochrom-System ist durch Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen, die dieses System hemmen oder induzieren oder die selbst ein Substrat darstellen, anfällig für Störungen.

## Arzneistoffe, die CYP2C19 hemmen oder induzieren – und der Einfluss der Protonenpumpenhemmer

Es gibt zahlreiche Arzneistoffe, die einen Einfluss auf die Cytochrom-Untereinheit CYP2C19 haben, wie z. B. Citalopram, Fluoxetin, Oxcarbazepin, Propranolol und Atorvastatin. Auch die Protonenpumpenhemmer (PPIs) können deren Aktivität hemmen.

Verschiedene Studien liefern jedoch Hinweise darauf, dass es sich nicht um einen einheitlichen Gruppeneffekt der PPIs handelt, sondern dass die jeweilige Affinität zum CYP2C19 und die relative Bedeutung dieses Stoffwechselweges bei ihrer Elimination eine entscheidende Rolle spielt<sup>(5)</sup>. Verschiedene Studien versuchten in letzter Zeit, den Einfluss der verschiedenen PPIs auf die Wirkung von Clopidogrel zu untersuchen.

## Überblick über die rezenten Studien

■ Eine **kanadische Studie** konnte für Patienten, die mit Pantoprazol behandelt wurden, kein erhöhtes Risiko während eines 90-tägigen Beobachtungszeitraumes aufzeigen. Wurden andere PPIs, wie Omeprazol, Lansoprazol und Rabeprazol verordnet, kam es dagegen zu einem Anstieg des Risikos für einen Myokardinfarkt um 27 Prozent. <sup>(7)</sup>

■ Eine **Analyse von Daten der Veterans Health Administration (VHA)** umfasste 8.205 Patienten mit der Diagnose „akutes Koronarsyndrom“ und einer Verordnung von Clopidogrel nach der Entlassung, wobei 64 Prozent einen PPI und 36 Prozent keinen PPI als Komedikation erhielten. Hier zeigte sich, dass die gleichzeitige Einnahme von Clopidogrel mit einem PPI auch nach Adjustierung mit einem signifikant erhöhten Risiko für Tod oder Rehospitalisierung wegen dem erneuten Auftreten eines akuten Koronarsyndroms korreliert.

Etwa 60 Prozent der mit PPI behandelten Patienten erhielten Omeprazol, 2,9 Prozent Rabeprazol, 0,4 Prozent Lansoprazol und 0,2 Prozent Pantoprazol. Ein großer Anteil des Kollektivs (36,7 Prozent) wurde während des Beobachtungszeitraumes mit verschiedenen PPIs behandelt. Während für Omeprazol und Rabeprazol ein erhöhtes Risiko festgestellt werden konnten, konnten die Daten für Lansoprazol und Pantoprazol aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht ausgewertet werden. Während keine Abhängigkeit der kardiovaskulären Ereignisse von der PPI-Dosierung zu erkennen war, wurde eine Korrelation mit der Dauer der Anwendung der PPI beobachtet. <sup>(8)</sup>

■ Die Auswertung des **französischen FAST-MI-Registers** (French Acute non-ST- or ST-elevation myocardial infarction) ergab, dass bei Patienten mit einer bestimmten genetischen Variante von CYP2C19 und einer dualen Plättcheninhibition mit Clopidogrel und ASS nach Myokardinfarkt kardiovaskuläre Ereignisse häufiger auftraten. Die gleichzeitige Behandlung mit Omeprazol oder einem anderen PPI zeigte hier jedoch keinen Effekt auf die Wirksamkeit von Clopidogrel. <sup>(9)</sup>

■ Die randomisierte doppelblinde **OCLA-Studie** (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) untersuchte den Einfluss von Omeprazol auf die Kombination von Clopidogrel und Aspirin nach Implantation eines Koronarstents. In dieser Studie wurden 140 Patienten (ASS 75 mg/Tag und Clopidogrel 300 mg Startdosis, danach 75 mg/Tag) in 2 Gruppen geteilt und erhielten entweder 20 mg/Tag Omeprazol oder



ein Placebo für sieben Tage. Die Plättchenreaktivität wurde mittels Bluttest gemessen und der Plättchenreaktivitätsindex als Vergleichswert herangezogen. Es konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass Omeprazol den Effekt von Clopidogrel auf die Plättchenaggregation signifikant senkt. <sup>(10)</sup>

■ Die **COGENT-Studie** wurde nach finanziellem Engpass des Sponsors Cogentus Pharmaceuticals nur mit 3.627 anstatt von 5.000 Teilnehmern durchgeführt. Hier konnte kein Einfluss von Omeprazol auf die Wahrscheinlichkeit während der Therapie mit Clopidogrel ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, gezeigt werden. Der Unterschied zu anderen Studien, die ein gegenteiliges Ergebnis zeigten, wurde damit erklärt, dass diese Studien die Plättchenaggregation als Vergleichswert heranzogen und nicht das direkte Auftreten eines kardiovaskulären Zwischenfalls. <sup>(11)</sup>

■ Um zu untersuchen, ob es sich bei den beschriebenen Wechselwirkungen um einen Gruppeneffekt der PPIs handelt, wurde der Einfluss von Esomeprazol und Pantoprazol auf die Plättchenaggregation untersucht. Wie in der OCLA-Studie wurde die Plättchenreaktivität mittels vasodilatator-stimulated phosphoprotein (VASP) phosphorylation assay gemessen.

Der Vergleich von Esomeprazol und Pantoprazol mit keiner PPI-Behandlung ergab keine erhöhte Plättchenreaktivität, wie sie in früheren Studien für Omeprazol nachgewiesen wurde. Dies könnte nach den Autoren eventuell durch eine stereoselektive Metabolisierung von Omeprazol durch CYP2C19 begründet sein. <sup>(12)</sup>

■ In der **PRINCIPLE-TIMI 44 Studie** (Prasugrel In Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Acti-

vation and Aggregation) wurde der Einfluss von PPIs mittels Aggregometrie untersucht. Hier zeigte sich, dass sechs Stunden nach der Gabe von 600 mg Clopidogrel und einem PPI die Hemmung der Plättchenaggregation signifikant niedriger war als ohne PPI, während die Verwendung von Prasugrel und PPI zu einer mäßigeren Hemmung führte. Als Gründe für diesen Effekt wurden einerseits eine verringerte oder verlangsamte Resorption von Clopidogrel oder Prasugrel durch den erhöhten pH-Wertes des Magens und andererseits eine mögliche Interaktion am CYP2C19 angenommen.

■ In der **TRITON-TIMI 38 Studie** (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel) wurde als Endpunkt das erneute Auftreten eines kardiovaskulären Zwischenfalls herangezogen. Hier zeigte sich, dass die Zusatzmedikation mit PPIs zu keinem erhöhten Risiko führte. Weiters wurde deutlich, dass die in-vitro-Ergebnisse der PRINCIPLE-TIMI 44 Studie nicht direkt auf die in-vivo-Verhältnisse umgelegt werden können. Leider wurden in beiden Studien verschiedene PPIs verwendet, aber bei der Auswertung nicht zwischen den einzelnen Substanzen unterschieden.

■ Beim **Vergleich der PRINCIPLE- und der TRITON-Studie** ergaben sich für diese Studien zwei bemerkenswerte Resultate. Einerseits vermindern PPIs den Effekt von Clopidogrel und – wenn auch in geringerem Ausmaß – von Prasugrel. Dieser Effekt konnte in vitro durch die Vermessung von Blutproben gezeigt werden. Andererseits beeinflusst die Anwendung von PPIs gemeinsam mit den beiden Thrombozytenaggregationshemmern den klinischen Erfolg der Behandlung nicht. Dies gilt für alle PPIs einschließlich Omeprazol und Pantoprazol.





**Aus diesen Ergebnissen entstehen weiterführende Fragen:**

Warum führt der in-vitro messbare Einfluss von PPIs auf die Wirkung von Clopidogrel auf die Plättchenaggregation nicht zu schlechteren klinischen Ergebnissen? Möglicherweise ist der Grenzwert, der erreicht werden müsste, um auch klinisch das Bild einer Wechselwirkung zu zeigen, bei Clopidogrel zu hoch, um durch PPIs ausgelöst zu werden. Compliance könnte ein weiteres Problem darstellen. Es zeigte sich, dass die Compliance von Patienten, die in Studien teilnehmen, höher ist als von Patienten in normaler Umgebung. Patienten, die Thrombozytenaggregationshemmer gemeinsam mit PPIs verschrieben bekommen, tendieren eher dazu, Clopidogrel aufgrund der Nebenwirkungen nicht mehr einzunehmen. <sup>(13)</sup>

**Alternativen zu PPIs**

Zur Säuresuppression, z. B. bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit, ist eventuell die Gabe eines H<sub>2</sub>-Antagonisten wie Ranitidin indiziert und ausreichend, die Anwendung von Cimetidin ist aufgrund der zu erwartenden Wechselwirkungen nicht zu empfehlen. Bislang existieren keine Hinweise darauf, dass Ranitidin oder Antazida die Wirkung von Clopidogrel negativ beeinflussen.

**Schlussfolgerung**

Zur Zeit gibt es noch nicht genug Daten, um eine mögliche Interaktion von Clopidogrel mit Protonenpumpen-Inhibitoren mit Sicherheit festzustellen oder auch auszuschlie-

ßen. Einige Studien zeigen eine deutliche Interaktion von PPIs mit Clopidogrel auf in-vitro-Ebene, während andere Arbeiten nicht von einer möglichen Wechselwirkung mit Auswirkung auf den Erfolg der Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern ausgehen.

Bei Patienten, bei denen aufgrund einer entsprechenden Ulkusanamnese eine Gastroprotektion mittels PPI erforderlich ist, sollte ein PPI angewandt werden, bei dem eine Inhibition von CYP2C19 unwahrscheinlich ist. Aufgrund der vorliegenden Daten ist daher bei Omeprazol Zurückhaltung geboten.

Ob die verschiedenen Vertreter der Gruppe der PPIs klinisch relevante Unterschiede im Interaktionspotential mit Clopidogrel besitzen, muss in weiteren Studien noch geklärt werden. **Prinzipiell sollte jede Behandlung mit einem PPI – wenn möglich – in einem eng begrenzten Zeitrahmen durchgeführt werden.** Ob die zeitversetzte Gabe von Clopidogrel und PPIs eine Möglichkeit darstellt, die befürchtete Interaktion zu vermeiden, muss ebenfalls noch in Studien untersucht werden.

In die Fachinformation von einigen Clopidogrelpräparaten wurde bereits ein Warnhinweis aufgenommen, dass die gleichzeitige Einnahme von Clopidogrelhaltigen Arzneimitteln und Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPIs) vermieden werden sollte, es sei denn, sie ist absolut notwendig. Clopidogrel kann bei Patienten, die diese Arzneimittelkombination erhalten, weniger wirksam sein. Clopidogrel soll jedoch weiterhin eingenommen werden

## Literatur:

- (1) *The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. Drug Metab Dispos. 2003, 31 (1), 53-59.*
- (2) *Clopidogrel. Pharma-Kritik 20/18*
- (3) *Antiplatelet Drug Clopidogrel Pathway. PharmGKB.*
- (4) *Clopidogrel und die Pharmakokinetik. Ein aktuelles Problem für die Regulatoren. Pharmazie in unserer Zeit, 2009, Vol. 38, Iss. 4, 360-367.*
- (5) *Das Interaktionspotential der Protonenpumpen-inhibitoren. Verdauungskrankheiten 2002, 20, 26-31.*
- (6) *Genvariante schwächt Clopidogrel-Wirkung. Deutsches Ärzteblatt, 26. August 2009*
- (7) *A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009, 180(7), 699-700.*
- (8) *Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. JAMA 2009, 302, 937-944.*
- (9) *Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. 2009, 360, 363-375.*
- (10) *Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated with Aspirin. Journal of the American College of Cardiology 2008, Vol. 51, No. 3, 256-260.*
- (11) *COGENT: No CV events but significant GI benefits of PPI omeprazol. Clinical Cardiology 2009, September 24, Shelley Wood*
- (12) *Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. American Heart Journal 2009, Vol. 157, No. 1.*
- (13) *Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. The Lancet 2009*

## Links und interessante Studien

### ■ Die Versorgung der Rheumatoiden Arthritis in Österreich

HTA-Newsletter Februar 2010, Nr.84, auf <http://hta.lbg.ac.at> unter Publikationen-> HTA Newsletter-> Archiv 2010 (Zugriff am 29. 4. 2010)

Rheumatoide Arthritis, die häufigste entzündliche Rheumaerkrankung, geht für die Betroffenen mit einem hohen Leidensdruck einher und ist mit hohen direkten und indirekten Kosten verbunden. Um der immer wieder auftauchenden Frage einer schlechten Versorgungsqualität der PatientInnen in Österreich nachzugehen, wurden die Abrechnungsdaten mehrerer österreichischer Krankenversicherungsträger analysiert und die Ergebnisse mit den publizierten medizinisch-wissenschaftlichen Daten zur optimalen Versorgungsqualität verglichen. Hinweise für eine Unterversorgung konnten nicht gefunden werden.

### ■ MEZIS – Mein Essen Zahl Ich Selbst.

[www.mezis.de](http://www.mezis.de) (Zugriff am 29. 4. 2010)

MEZIS ist eine Initiative deutscher Ärzte, die sich dafür einsetzt, die Pharmaindustrie-unabhängige Fortbildung zu fördern. Unter der angegebenen Internetadresse finden Sie mehr zur Arbeitsweise der Organisation und interessante Beiträge zu verschiedenen Themen. Die österreichische Sektion von MEZIS wurde im Oktober 2008 in Wien gestartet. Mehr dazu unter [www.mezis.at](http://www.mezis.at), wo auch die Möglichkeit besteht, sich als Mitglied einzutragen.

### ■ ACCORD-STUDIE – Therapieempfehlungen bei Typ-2-Diabetes auf dem Prüfstand

Arzneitelegamm 2010; Jg.41, Nr.4, 35-37;

Die Ergebnisse der nach durchschnittlich 4,7 Jahren abgeschlossenen ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) – BP(Blood Pressure) und -Lipid-Studie liegen nun vor und sind hier zusammengefasst dargestellt. Es zeigte sich, dass bei 4.700 Patienten mit Typ-2- Diabetes kein klinischer Nutzen eines Blutdruckzielwertes von systolisch unter 120 mmHg im Vergleich zu dem Standardzielwert unter 140 mmHg besteht.

Der Zusatz von Fenofibrat zu Simvastatin bringt in der ACCORD-Lipidstudie bei 5.500 Patienten keinen klinischen Vorteil im Vergleich mit Simvastatin allein.



# Das Öko-Eck

## Clopidogrel

Seit 1. Mai ist das Originalpräparat von Clopidogrel – **Plavix 75 mg Filmtabl.** zu 28 Stück – in der **Grünen Box mit der IND-Regel** „Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, wenn ASS nicht ausreichend oder kontraindiziert ist“ gelistet. Zusätzlich gibt es eine Kleinpackung zu 7 Stück.

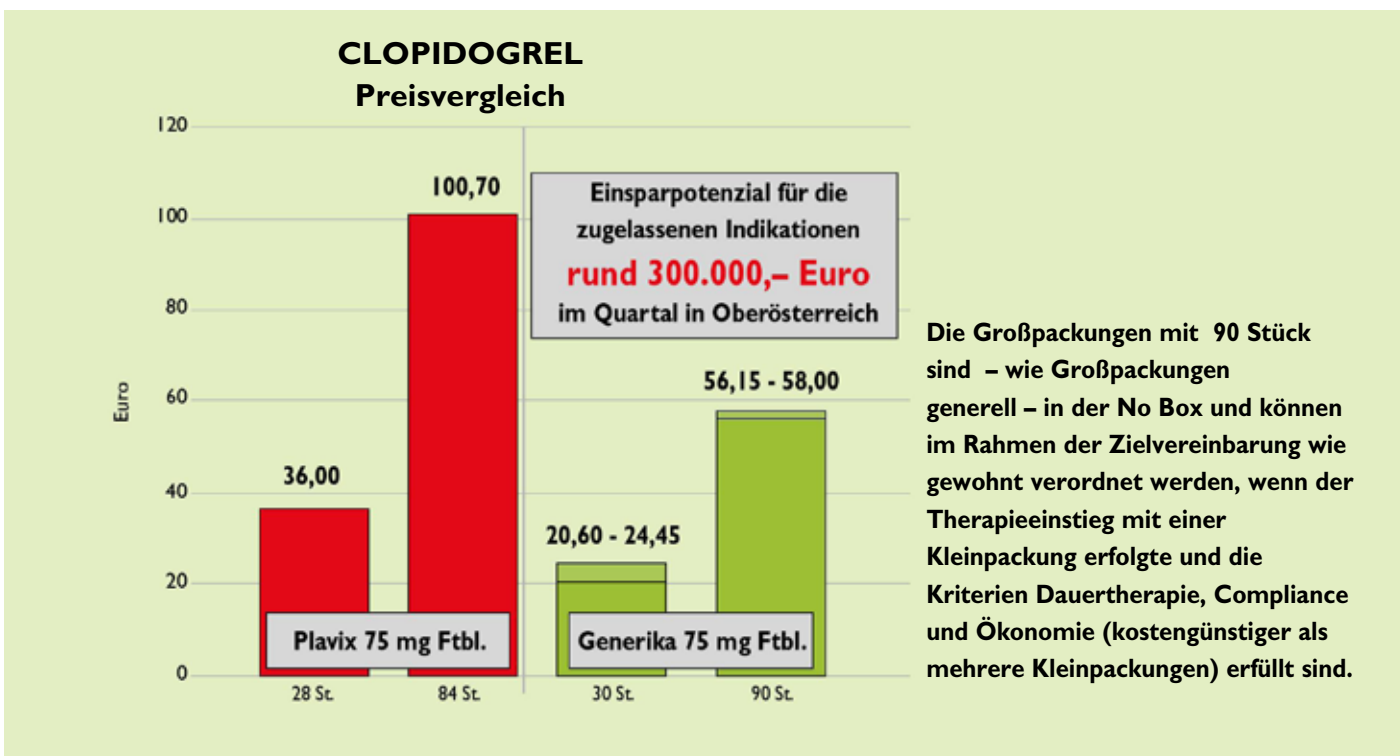
Auch nach der mit der Übernahme von Gelb nach Grün verbundenen Preissenkung haben die **Clopidogrel-Generika einen großen Preisvorteil**. Wie aus der Grafik ersichtlich, kosten die 30 Stück-Packungen der Generika nur wenig mehr als die Hälfte von Plavix.

Zur Diskussion über die Wirksamkeit und Sicherheit sowie bezüglich der rechtlichen Grundlagen verweisen wir auf die Aussendungen des BASG/AGES PharmMed:

<http://www.basg.at/news-center/news/news-detail/article/stellungnahme-zu-clopidogrel-generika/> und

[http://www.basg.at/uploads/media/100325\\_Stellungnahme\\_Clopidogrel\\_Generika\\_1.pdf](http://www.basg.at/uploads/media/100325_Stellungnahme_Clopidogrel_Generika_1.pdf) und

[http://www.basg.at/uploads/media/100325\\_Stellungnahme\\_Clopidogrel\\_Generika\\_2.pdf](http://www.basg.at/uploads/media/100325_Stellungnahme_Clopidogrel_Generika_2.pdf) (Zugang am 16.4.2010)



**Wir bitten Sie, diese Preisvorteile zu nutzen, um finanzielle Ressourcen für wichtige Investitionen im Gesundheitssystem frei zu spielen!**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im Text auf gendergerechte Schreibweise verzichtet.

Impressum: Medieninhaber, Herausgeber und Redaktion. OÖ Gebietskrankenkasse, Gruberstraße 77, 4021 Linz. Druck: BTS/Treffling, Gestaltung: Referat für Öffentlichkeitsarbeit und Kommunikation, Ursula Macher.

**Kontaktadresse:** Dr. Gabriele Müller, c/o OÖ Gebietskrankenkasse, Behandlungsökonomie, Postfach 61, 4021 Linz, oder rufen Sie uns einfach an: 05 78 07 - 10 20 37, E-Mail: [gabriele.mueller@oegkk.at](mailto:gabriele.mueller@oegkk.at)

*Redaktionsschluss: 3. Mai 2010*