

# **im blickpunkt**

INFORMATION FÜR VERTRAGSÄRZTINNEN UND -ÄRZTE



## **COPD: Therapie in der klinischen Praxis**

**Therapie und Management der COPD**

**Das neue Infotool zum Erstattungskodex**

B  K

Burgenländische  
Gebietskrankenkasse

# Inhalt

COPD: Therapie in der klinischen Praxis Seite 3

A&V Osteoporose –  
die wichtigsten Inhalte und Botschaften Seite 9

Neuerungen im Ökotool  
für mehr Service und Toleranz Seite 10

Zielblutdruck bei Typ-II-Diabetikern  
in Diskussion Seite 13

Antipsychotika  
Gewichtszunahme und Entwicklung  
eines Diabetes mellitus; Einsatz bei  
Demenz kann die Mortalität erhöhen Seite 14

# Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren!

In unserer Reihe Lungenerkrankungen widmen wir uns diesmal der Therapie der COPD.

Der elektronische EKO samt Ökotool ist ab sofort über das Internet allgemein frei zugänglich und durch monatliche Aktualisierung, mehr Transparenz und Kundenfreundlichkeit in mehrfacher Hinsicht deutlich verbessert worden.

Nach Veröffentlichung der jüngsten Leitlinie der Initiative „Arznei und Vernunft“ zum Thema Osteoporose, fassen wir für Sie die wichtigsten Inhalte und Botschaften zusammen. Wir hoffen, dass die „Guidelines“ Ihr ärztliches Handeln erleichtern und den Patienten die modernste und sinnvollste Therapie zukommen lassen.

Der vierte Artikel geht der Frage nach, wie intensiv der Blutdruck bei Diabetikern gesenkt werden sollte.

Antipsychotika können zu einer Gewichtszunahme und der Entwicklung eines Diabetes führen, die Gabe bei Demenzpatienten erhöht die Mortalität. Es wurden die Versorgungsdaten dieser Medikamentengruppe in diesem Zusammenhang analysiert.

Freundliche Grüße

DI Berthold Reichardt  
Behandlungsökonomie

## Impressum

Kontaktadresse:

Dr. Silvia Eder, Dr. Werner Krischka  
Chefärztlicher Dienst der Burgenländischen Gebietskrankenkasse  
Telefon: 02682/608, Kl. 1050  
E-Mail: [silvia.eder@bgkk.at](mailto:silvia.eder@bgkk.at) und [werner.krischka@bgkk.at](mailto:werner.krischka@bgkk.at)

DI Berthold Reichardt, Behandlungsökonomie  
Telefon: 02682/608 Kl. 1405, E-Mail: [berthold.reichardt@bgkk.at](mailto:berthold.reichardt@bgkk.at)

Druck:

Wiener Gebietskrankenkasse  
1100 Wien, Wienerbergstraße 15–19

Satz- und Druckfehler vorbehalten

Bildquelle: Bilderbox und WGKK

Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher  
Genehmigung der BGKK gestattet

# COPD: Therapie in der klinischen Praxis

## Therapie und Management der COPD

**Der Früherkennung einer eingeschränkten Lungenfunktion und der rechtzeitigen Eliminierung von Risikofaktoren kommt im Management der COPD eine zentrale Rolle zu. Die Therapie einer bereits bestehenden Erkrankung setzt sich aus einer konsequenten medikamentösen und nicht**

---

**Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour,  
Oberarzt an der I. Internen  
Lungenabteilung, Ludwig-Boltzmann-  
Institut für chronisch obstruktive  
Lungenerkrankungen,  
Otto-Wagner-Spital, 1140 Wien**

---

medikamentösen Therapie zusammen. Die Behandlungsziele inkludieren eine Verbesserung der Lungenfunktion, Abnahme der Dyspnoe mit entsprechender Verbesserung der Lebensqualität, gesteigerte Leistungsfähigkeit und eine Senkung der krankheitsspezifischen Morbidität und Mortalität. Schließlich sollen akute Exazerbationen früh erkannt und entsprechend behandelt werden, da sie die Progression der Erkrankung und Lebensqualität des Patienten negativ beeinflussen. Das therapeutische Management der COPD ist entsprechend den Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie in Abbildung 1 dargestellt.

### Stadiengerechte COPD-Therapie

nach den Behandlungsempfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie

### Prävention und Raucherentwöhnung

Bei Rauchern ist bei jeder Visite Art und Umfang des Tabakkonsums zu erheben und eine Maßnahme zur Raucherentwöhnung einzuleiten. Eine erfolgreich durchgeführte Raucherentwöhnung ist die effektivste Präventivmaßnahme in Hinblick auf die COPD. Jedoch auch bei bereits nachgewiesener Atemwegsobstruktion kann der jährliche Lungenfunktionsverlust (FEV1) durch eine konsequente Raucherentwöhnung signifikant beeinflusst werden. Für die Nikotinersatztherapie stehen verschiedene

Applikationsformen (z.B. Nikotinpflaster, -inhalator, -kaugummi) zur Verfügung, die in Abhängigkeit vom individuellen „Raucherprofil“ und vom Schweregrad der Nikotinabhängigkeit meist kombiniert zur Anwendung gelangen. Hinsichtlich der medikamentösen Therapie stehen uns mit Bupropion (atypisches Antidepressivum) und Vareniclin (Partieller Nikotinrezeptoragonist) zwei unterschiedliche Substanzgruppen zur medikamentösen Unterstützung der Raucherentwöhnung zur Verfügung. Unter Berücksichtigung der entsprechenden Kontraindikation und Nebenwirkungen können durch die Kombination der oben genannten Maßnahmen etwa 15–25 % der Raucher langfristig entwöhnt werden.

**Die erfolgreich durchgeführte  
Raucherentwöhnung ist die effektivste  
Prävention der COPD.**





## Die österreichische Gesellschaft für Pneumologie empfiehlt für COPD-Patienten die Gripeschutzimpfung.

Bei beruflicher Belastung durch inhalative Noxen sind arbeitsmedizinische Maßnahmen zur Prävention bzw. Reduktion der inhalativen Schadstoffbelastung zu treffen.

### Vakzine

Die österreichische Gesellschaft für Pneumologie empfiehlt Patienten mit COPD eine einmal jährliche Gripeschutzimpfung. Sie führt erwiesenermaßen zu einer Reduktion von Exazerbationen und zu einer Abnahme der krankheitsbezogenen Mortalität. Der Einsatz der Pneumokokken-Schutzimpfung bei Patienten mit COPD ist jedoch umstritten. Aktuellen Untersuchungen zufolge gibt es keinen Benefit. Frühere Untersuchungen hingegen zeigten eine Abnahme ambulant erworbener Pneumonien.

### Rehabilitation

Neben der Raucherentwöhnung ist die gezielte pneumologische Rehabilitation als eine Intervention mit höchstem wissenschaftlichem Evidenzgrad zu verstehen. Die Indikation zur Rehabilitation besteht, wenn trotz adäquater ambulanter ärztlicher Betreuung eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität besteht. In den nationalen und internationalen Behandlungsrichtlinien ist die pneumologische Rehabilitation ab dem COPD-Schweregrad II empfohlen. Zu einer umfassenden Rehabilitation zählen Kraft-, Ausdauer- und Atemmuskeltraining, Ernährungsberatung, Atemtherapie (z.B. Atemtechnik, Inhalationsschulung, Patientenverhaltenstraining), Sozialberatung, sowie eine psychologische Betreuung. Ziel der Rehabili-

tion ist es, die Symptombelastung zu verringern, die Leistungsfähigkeit zu steigern und die Lebensqualität zu erhöhen. Dadurch ist es vielen Patienten wieder möglich an Aktivitäten des täglichen Lebens teilzunehmen.

### Medikamentöse Therapie

Gemäß den nationalen und internationalen Behandlungsempfehlungen sollte sich die medikamentöse Behandlung der COPD an folgenden Prinzipien orientieren:

- In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung (FEV1 % Soll) ist die erforderliche Medikation **dem Stufenplan entsprechend** auszuwählen.
- Je nach Schweregrad, Symptomen, Atemflussbehinderung sowie Häufigkeit und Schwere der Exazerbationen ist ein individueller Therapieplan auch in Hinblick auf das Management der Exazerbationen festzulegen.
- Bei der Auswahl der Medikamente sind nach Maßgabe auch die Fähigkeiten des Patienten im Umgang mit der Medikation (Inhalationstechnik) zu berücksichtigen. Die Zuhilfenahme einer Vorschaltkammer kann bei der Verwendung eines Dosieraerosols die Deposition der Wirksubstanz im Bronchialsystem verbessern.

Bronchienerweiternde Medikamente stellen die Basis jeder COPD-Therapie dar, wobei die inhalative Therapie der oralen oder intravenösen Applikationsform vorzuziehen ist. Zur Auswahl stehen kurz und lang wirksame Anticholinergika sowie kurz und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika. In einem häufig asymptomatischen Frühstadium der Erkrankung (COPD Stadium I) empfiehlt sich zunächst eine bedarfsorientierte bronchodilatatorische Therapie (z.B.: Berodual 2 Hübe, max. 6 mal tgl.). Ab dem Zeitpunkt einer manifesten Atemflussobstruktion (FEV1/FVC Ratio < 70 %) verbunden mit einer Einschränkung des FEV1-Sollwertes < 80 % ist eine langwirksame inhalative bronchodilatatorische Therapie als Dauermedikation erforderlich. Hier zeigt das langwirksame Anticholinergikum Tiotropium (Bronchodilatation über 24 Stunden, 1 mal tgl. Gabe) den größten Benefit in Hinblick auf Lungenfunktion, Leistungsfähigkeit, Exazerbationsrate, und klinisches Symptomprofil. Langzeitstudien be-

stätigen darüber hinaus ein gutes Sicherheitsprofil für die regelmäßige Anwendung. Darüber hinaus bestehen erste Hinweise für eine mögliche Linderung des progredienten Lungenfunktionsverlustes beim Einsatz dieser Medikation in einem Frühstadium der Erkrankung, allerdings ist die klinische Signifikanz dieser Beobachtung zu hinterfragen. Auch langwirksame Beta-2-Agonisten (Salmeterol, Formoterol: Bronchodilatation über 12 Std., 2 mal tgl. Gabe) führen zu einer Abnahme der Atemnot, zu einer Verbesserung der Lebensqualität und zu einer Reduktion der Exazerbationsfrequenz. In der klinischen Praxis soll bei persistierender Dyspnoe trotz inhalativer bronchodilatatorischer Monotherapie eine Kombination aus zwei bronchodilatatorisch wirksamen Substanzgruppen (Tiotropium + Formoterol oder Salmeterol) angestrebt werden. Die Kombination bronchodilatatorisch wirksamer Substanzen hat in vielen Fällen einen additiven bronchospasmodischen Effekt.

Ab einer FEV1-Einschränkung kleiner 60 % des Sollwertes – und v.a. bei gehäuften Exazerbationen – soll die bronchodilatatorische Inhalationstherapie mit einer inhalativen Kortikosteroidtherapie kombiniert werden. Die dafür am Markt befindlichen Kombinationspräparate (z.B.: Formoterol/Budesonid, Salmeterol/Fluticason) zeigen einerseits synergistische Effekte in Hinblick auf die Einzelsubstanzen, und führen andererseits zu einer Verbesserung der Therapietreue. Der Einsatz dieser Medikation konnte bei Patienten mit moderat bis schwerer COPD nachgewiesenermaßen zu einer Verminderung der Exazerbationsrate und zu einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes beitragen. Bei Erweiterung der Therapie mit einem der o.a. Kombinationspräparate ist darauf zu achten, dass die Dauertherapie mit dem langwirksamen Anticholinergikum sowie die bedarfsorientierte Medikation fortgeführt wird.

Der Einsatz von Methylxanthinpräparaten in der Behandlung der COPD ist umstritten. Theophyllinpräparate verfügen über eine schwache bronchodilatatorische Kapazität und sind in begrenztem Maße auch anti-inflammatorisch/immunmodulatorisch wirksam. Theophyllinderivate eignen sich daher lediglich zur adjuvanten Behandlung (bronchodilatatorische Medikation der 3. Wahl!). Hier sind auf



## **Bronchienerweiternde Medikamente sind die Basis jeder COPD-Therapie, wobei die inhalative Therapie der oralen und intravenösen Applikation vorzuziehen ist.**

Interaktionen, Nebenwirkungen und korrekte Dosierung zu achten. Vor allem ältere Patienten sowie Patienten mit kardialer Komorbidität sind einem höheren Risiko für medikamenten-assoziierte Komplikationen (z.B.: Rhythmusstörungen) ausgesetzt. Für die Langzeittherapie sind Präparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zu empfehlen.

Mukolytika verstärken den Abbau von Mukoproteinen, während Mukoregulatoren durch Änderung der Sialomucin-Synthese die Viskosität des Schleims vermindern. Die Wertigkeit dieser Substanzen in der Therapie der COPD ist bis heute ungeklärt. Die Routineanwendung dieser Substanzen wird von keiner wissenschaftlichen Gesellschaft empfohlen, nachdem die Beweisführung durch prospektive Studien nicht adäquat gesichert ist. N-Acetyl-Cystein weist mögliche antioxidative Potenzen auf, die Gegenstand laufender Untersuchungen sind.

## **Nicht medikamentöse Therapie**

### **Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT)**

Die Indikation zur Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT > 16 Stunden/Tag) ist gegeben, wenn nach adäquater Therapie und Vermeidung aller inhalativen Noxen eine chronische Hypoxämie nachweisbar ist. Eine asymptotische Hyperkapnie vor Einleitung oder während einer Langzeit-Sauerstofftherapie stellt keine Kontraindikation dar. Eine behandlungsbedürftige chronische Hypoxämie liegt vor, wenn der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>) unter Ruhebedingungen während einer sta-



## Die erfolgreiche Medikation richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung und ist dem Stufenplan entsprechend auszuwählen.

bilen Krankheitsphase von ca. 4 Wochen nachweislich mehrfach  $\leq 55$  mm Hg war. Bei Patienten mit COPD ist die Langzeit-Sauerstofftherapie auch bei PaO<sub>2</sub>-Werten zwischen 55-60 mm Hg indiziert, sofern eine sekundäre Polyglobulie und/oder ein Cor pulmonale mit und ohne Rechtsherzinsuffizienz vorliegt. Zu einer adäquaten Indikationsstellung gehört die Messung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks in Ruhe, bei Belastung und im Schlaf während einer stabilen Phase der Erkrankung. Die Kooperation des Patienten sowie eine Patientenschulung sind vor Einleitung dieser Therapie vorauszusetzen.

### Lungenvolumenreduktion (LVR)

Für Patienten mit ausgedehnter Zerstörung des Lungenparenchyms (Lungenemphysem) auf Basis einer fortgeschrittenen COPD (COPD III° und IV°) mit ausgeprägter Lungenüberblähung steht die Möglichkeit einer chirurgischen Lungen-Volumen-Reduktion (LVR) zur Verfügung. Die operative

Lungen-Volumen-Reduktion hat sich in den letzten Jahren vor allem zur Behandlung des „heterogenen Oberlappen betonten Lungenemphysems“ bewährt. Ziel ist es, dabei Anteile des am meisten erkrankten Lungenlappens zu entfernen, um die Überblähung zu reduzieren und die mechanischen Eigenschaften der Zwerchfellmuskulatur (Muskel-Längen-Beziehung) zu verbessern. In vielen Fällen kann dadurch die Atemnot des Patienten erleichtert und die Lebensqualität gesteigert werden. Als Alternative zu diesem chirurgischen Eingriff werden derzeit auch neue, endoskopische Methoden erforscht. Die entsprechenden Studien zu dieser Innovation sind derzeit noch nicht abgeschlossen.

### Lungentransplantation

Weltweit gehört die COPD zur häufigsten Indikation für eine Lungentransplantation. Patienten unter 65 Jahre mit einem FEV<sub>1</sub> < 25 % Soll und einem PaCO<sub>2</sub> > 55 mm Hg und/oder pulmonalerterieller Hypertension sind potentielle Kandidaten für eine Lungentransplantation (LTX), wobei das Potential einer Rehabilitation gegeben sein muss. In spezialisierten Zentren kann mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 50 % bei Patienten mit COPD gerechnet werden, wobei die Doppellungentransplantation der Single-Lung-Transplantation nach jüngsten Studienergebnissen vorzuziehen ist. Post-

## Behandlung der AECOPD

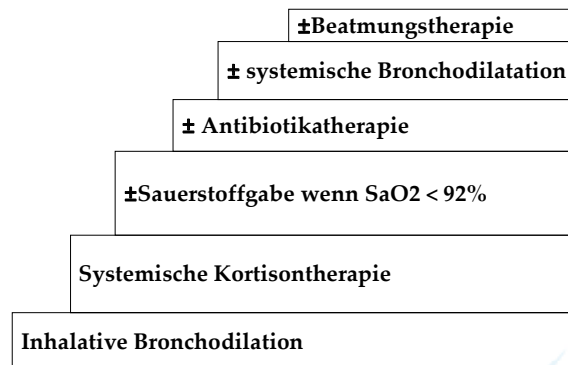


Abb. 1

Stufenplan in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik (siehe Abbildung).

Die Basis zur Behandlung stellt die Dosissteigerung der rasch wirksamen inhalativen Bronchodilatation (z.B.: Berodual oder Atrovent DA 4 mal tgl. 2 Hübe) dar. Um zu gewährleisten, dass diese Medikation ihre entsprechende Wirkung entfaltet, ist auf eine korrekte Inhalationstechnik – speziell im Rahmen der AECOPD – zu achten. Als Alternative zu einer Inhalationstherapie mittels Dosieraerosole (v.a. bei schlechter Inhalationstechnik trotz Anwendung von Inhalationshilfen) kann eine Inhalation bronchodilatatorisch wirksamer Substanzen mit einem Feuchtverneblungsgerät (z.B. Combivent Ampullen 4-6 mal tgl) durchgeführt werden.

In der Behandlung der AECOPD ist zusätzlich zu der erweiterten bronchospasmolytischen Therapie eine Medikation mit systemisch verabreichten Glukokortikoiden erforderlich. Bei milder AECOPD (ambulante Therapie möglich) wird eine orale Medikation mit Prednisolon oder eine äquivalente Steroidmedikation empfohlen (z.B.: Prednisolon 25mg 2-0-0 für 5 Tage, anschl. 1-0-0 für 5 Tage). Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Gabe systemischer Steroide die Gesamtdauer von 14 Tagen nicht überschreiten sollte. Eine dauerhafte Gabe führt zu Muskelschwäche und Osteoporose sowie zu einer insgesamt höheren Morbidität und Mortalität. Patienten mit moderater (Spitalsbehandlung erforderlich) oder schwerer AECOPD (Behandlung auf der Intensivstation erforderlich) benötigen in der Regel eine intravenöse systemische Steroidtherapie, die nach Bedarf auch höher dosiert sein darf.

Im Rahmen einer akuten COPD-Exazerbation kommt es bei vielen Patienten aufgrund der akuten

operative Komplikationen sind die akute Abstoßung sowie Infektionen; bei Langzeitüberlebenden muss mit chronischer Abstoßung (Bronchiolitis obliterans) sowie weiterhin mit Infektionen gerechnet werden. Eine dauerhafte Medikation mit Immunsuppressiva ist erforderlich.

### Akute Exazerbation der COPD (AECOPD)

Der häufigste Anlass zur Differentialdiagnostik akuter Erkrankungen im Verlauf der COPD ist die akute Exazerbation. Die häufigsten Ursachen einer AECOPD sind virale und/oder bakterielle Infektionen der unteren Atemwege. Dies führt zu einer Zunahme von Dyspnoe, Sputummenge und Sputumpurulenz. Die akute Verschlechterung der respiratorischen Situation führt die Patienten häufig zum Arzt oder in das Krankenhaus und ist häufig von einer lang anhaltenden Verschlechterung der Lungenfunktion und einer Einschränkung der Lebensqualität begleitet. Üblicherweise steigt die Anzahl jährlich auftretender Exazerbationen mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung. Häufigkeit und Schweregrad der AECOPD sind vice versa von großer prognostischer Bedeutung für den Krankheitsverlauf der COPD. Die exakte Diagnose der Exazerbation ist schwierig. Die am meisten verwendete Definition einer akuten Exazerbation ist eine Verschlechterung der COPD-Symptomatik, die über die normalen Tagesschwankungen hinausgeht, länger als 24 Stunden andauert und eine Steigerung der üblichen Medikation erfordert. In wechselnder Ausprägung sind weitere Begleitsymptome hinweisend auf eine Exazerbation: Infekte der oberen Luftwege, Fieber, Husten, pathologische Atemgeräusche, Tachypnoe, Tachykardie, periphere Ödeme, Inappetenz, Exsikkose und/oder veränderte Bewusstseinslage. Der Ausschluss anderer akuter pneumologischer (z.B. Pneumothorax, Pleuraerguss, Pneumonien, Pulmonalembolie) bzw. kardialer (z.B. Lungenödem, akutes Koronarsyndrom) Erkrankungen durch Klinik, EKG, Radiologie und Labordiagnostik ist gegebenenfalls erforderlich.

Die frühzeitige Therapie der akuten Exazerbation kann die Progression in eine beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz oft verhindern. Die Behandlung der AECOPD erfolgt ebenfalls nach einem



## Bei bakterieller akuter Exazerbation der COPD sollten Antibiotika verordnet werden.

Verschlechterung des Bronchospasmus zu einer korrekturpflichtigen Hypoxämie. Daher sollte bei jeder AECOPD die Sauerstoffsättigung gemessen werden, da bei einer  $\text{SaO}_2 < 92\%$  eine zusätzliche Sauerstoffgabe zur Normalisierung der Oxygenierung erforderlich ist. Die früher häufig gefürchtete Gefahr einer bedrohlichen Inhibition des zentralen Atemtriebs durch die Sauerstofftherapie stellt in der klinischen Praxis keine Problematik dar.

Antibiotika sollten bei bakteriell vermittelter akuter Exazerbation der COPD eingesetzt werden, vor allem wenn auch über eine Verfärbung der Sputumproduktion berichtet wird. Indikation zur Antibiotikatherapie sowie die Auswahl der geeigneten Substanzgruppe hängen unter anderem vom

Schweregrad der zugrunde liegenden lungenfunktionalen Einschränkung und vom Schweregrad der COPD-Exazerbation ab. Zu erwähnen ist, dass in etwa 25-30 % der Fälle einer AECOPD kein Keim als Substrat für die AECOPD verantwortlich zeichnet. In allen anderen Fällen ist bei akuter Exazerbation einer milden COPD häufig mit *Hämophilus*, *Streptokokken* und *Moraxella* zu rechnen. Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung ist eine Infektion mit Gram-negativen Keimen zu erwarten. Die Auswahl der Antibiotikatherapie sollte daher differenziert und unter Berücksichtigung der zu erwartenden Mikroorganismen ausgewählt werden. Eine regelmäßige Anwendung von Antibiotika über die Exazerbation hinaus, im Sinne einer Antibiotikaprävention, ist selbst bei schweren Formen nicht indiziert.

Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustandes im Rahmen einer AECOPD eine respiratorische beatmungspflichtige Globalinsuffizienz aufweisen (respiratorische Azidose), sind auf einer Respiratory Care Unit (RCU) oder auf einer Intensivstation zu führen. Als klinisches Frühmerkmal sind vor allem jene Patienten gefährdet eine akute respiratorische Insuffizienz zu entwickeln, die eine paradoxe Atmung, Atemfrequenz  $< 12/\text{Minute}$  oder  $> 25/\text{Minute}$ , Somnolenz und/oder Hypotonie aufweisen. Auf der Intensivstation kann eine drohende Intubation mittels nicht-invasiver Maskenbeatmung in vielen Fällen abgewendet werden. Die akute bronchospasmolytische Therapie inkludiert in solchen Fällen neben der Hochdosis-Medikation mit Glukokortikoiden eine Medikation mit s.c. oder i.v. verabreichten Beta-2-Sympathikomimetika (z.B. Terbutalin  $\frac{1}{2}$  Amp. s.c., max. 4 mal tgl.). Aufgrund der kardialen Nebenwirkungen sollte diese Therapie jedoch dem stationären Bereich mit Monitoringmöglichkeit vorbehalten bleiben.

Die parenterale Gabe von Theophyllinpräparaten in der akuten COPD-Exazerbation ist durch die Literatur nicht belegt und sollte daher in dieser Indikation nicht angewandt werden.

### Literatur

- 1 Austrian Society for Pulmonary Diseases and Tuberculosis. Consensus concerning the management of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). Revised draft 2004  
Block LH, Burghuber OC, Hartl S, Zwick H; Österreichische Gesellschaft für Lungenerkrankungen und Tuberkulose.  
Wien Klin Wochenschr. 2004 Apr 30;116(7-8):268-78



# A&V Osteoporose – die wichtigsten Inhalte und Botschaften

Arznei & Vernunft ist eine Initiative von Ärzte- und Apothekerschaft, Pharmig/Wirtschaftskammer und Sozialversicherung.

Die jüngste im Mai 2010 veröffentlichte Leitlinie widmet sich dem Thema Osteoporose mit dem Ziel, die Qualität von Diagnostik und Therapie zu verbessern. Prävention und Therapie der Osteoporose sind langfristige kontinuierliche Maßnahmen, um das vorhandene Risiko für Frakturen zu senken.

Das Ziel der Therapieempfehlungen ist nicht die Behandlung der Knochendichte, sondern die Senkung der Frakturrate.

Nach der Anamnese und klinischen Untersuchung sowie fallweiser laborchemischer Untersuchungen, dient die Knochendichtemessung altersabhängig dazu, das Frakturrisiko abzuschätzen.

Bei der Indikation für die Knochendichtemessung mittels DXA gelten folgende Empfehlungen:

- Frauen ab dem 65. Lebensjahr
- Männer ab dem 70. Lebensjahr
- Erwachsene mit einer **Frageititätsfraktur**
- Erwachsene jeden Alters, wenn die folgenden **Risikofaktoren** vorliegen: Niedriges Körpergewicht BMI < 20, Gewichtsverlust > 10% in 5 Jahren, Immobilisation oder extreme Inaktivität, Fraktur nach inadäquatem Trauma, Abnahme der Körpergröße > 4 cm, hohes Sturzrisiko (mindestens zweimal/Jahr)
- Erwachsene mit **Erkrankungen**, die mit niedriger Knochendichte oder raschem Knochendichteverlust assoziiert sind wie: Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, primäre Amenorrhoe, frühe Menopause, Hypogonadismus, Diabetes mellitus I und II, Hypercortisolismus, Malabsorption, Laktoseintoleranz, Malnutrition, Anorexia nervosa, Niereninsuffizienz, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Rheumatoide Arthritis, Plasmozytom
- Erwachsene, welche **langfristig Medikamente** einnehmen müssen, die den Knochenverlust beschleunigen: Protonenpumpenhemmer, SSRI, hochdosierte Schilddrüsenhormonsuppressionstherapie, Antiepileptika, Heparin, Antikoagulantien, Glucocorticoide, Glitazone, Chemotherapie, Aromataseinhibitoren, Organtransplantation, Androgensuppression, Anti-Retrovirale Therapie, Antiöstrogene (prämenopausal), Strahlentherapie.

Die Untersuchungsintervalle sollten mindestens drei Jahre betragen. Ausnahmen hiervon können sein: Langzeittherapie mit Cortison und Gonadektomie.

## Prävention und Therapie

Voraussetzung für eine optimale Knochenmasse sind neben einem normalen Körpergewicht (BMI > 20):

- ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D
- viel Bewegung

Für eine optimale Kalzium- und Vitamin-D3-Zufuhr beim Erwachsenen gelten laut A&V folgende Empfehlungen:

- Bei kalziumbetonter Ernährung von 1000 mg täglich: Einnahme von 18 Tropfen Vitamin D3 pro Woche
- Bei normaler Kalziumaufnahme mit der Nahrung von 500 mg täglich: Einnahme von Kalzium/Vit.D Supplement (500mg/400IE) täglich sowie 10 Tropfen Vitamin D3 pro Woche
- Bei Personen mit Risiko für Vitamin-D-Mangel und normaler Kalziumaufnahme mit der Nahrung: Einnahme von Kalzium/Vit.D Supplement (500mg/400IE) täglich sowie 28 Tropfen Vitamin D3 pro Woche

Ist aufgrund der WHO-Klassifikation (Verminderung des T-Score von -2,5) eine Osteoporose diagnostiziert, bildet die Gabe von Vitamin D3 und Kalzium das Behandlungsfundament, auf dem antiresorptive oder anabole Therapien aufbauen können.

Das Entscheidungskriterium für eine spezifische Therapie richtet sich nach dem Frakturrisiko. Erst wenn dieses steigt, ist mit einer antiresorptiven Therapie zu beginnen, wobei insbesondere bei jüngeren Patientinnen und Patienten (< 65 Jahre) neben dem Wert für die Knochendichte auch das Risikoprofil (z.B. nach „FRAX-Score“) heranzuziehen ist.

## Konkrete Empfehlungen für die spezifische medikamentöse Therapie

- Das Bisphosphonat Alendronat ist als am besten belegte und wirtschaftlichste Substanz die wichtigste Therapieoption.
- Die wirksame Dosierung für Alendronat beträgt täglich 10 mg oder einmal wöchentlich 70 mg.
- Grundsätzlich Monotherapie, Kombinationstherapie nur in Einzelfällen in Zusammenarbeit mit Spezialisten (nur sehr wenige und teilweise kontroverielle Daten in der Literatur)
- Therapiedauer mit Bisphosphonaten bei unkomplizierter Osteoporose 3 bis 5 Jahre, danach Neuevaluierung einer Fortsetzung der Therapie
- Nur bei Kontraindikation parenteral applizierbare Bisphosphonate wie Ibandronat und Zoledronat (Achtung! Basismedikation nicht vernachlässigen!)

## Neuerungen im Ökotool für mehr Service und Toleranz

Am 30. 7. 2010 fand im Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger eine Pressekonferenz statt, in der das neue Infotool zum Erstattungskodex und weitere Neuerungen im Ökotool vorgestellt wurden. In der Folge haben wir für Sie die wichtigsten Informationen zusammengefasst.

### Die Richtlinien über die ökonomische Verschreibweise

Die vom Hauptverband auf gesetzlicher Grundlage erlassenen Richtlinien über die ökonomische Verschreibweise von Heilmitteln und Heilbehelfen (RöV) setzen fest, dass die Vertragsärzte dann, wenn mehrere Medikamente gleich geeignet sind, das kostengünstigste zu verschreiben haben. Diese Regel spielt eine wesentliche Rolle beim Erfüllen des Konsolidierungsauftrages der Krankenversicherungsträger. Ein wichtiges Instrument dabei ist das „Ökotool“.

### Das Ökotool – Teil des Erstattungskodex und Umsetzungsinstrument für die „Ökonomie-Richtlinien“

Das Ökotool ist Teil des elektronischen Erstattungskodex (EKO). Seit 2005 wird der elektronische EKO als Datenpaket quartalsweise im Internet zum Download angeboten und steht so den Anbietern von Arzt-EDV für die Integration in die Ordinationssoftware zur Verfügung.

Das deklarierte Ziel des Ökotools besteht darin, die ökonomische Verschreibweise von Heilmitteln unter Ausnutzung moderner technischer Hilfsmittel möglichst effektiv zu unterstützen und so einfach wie möglich zu gestalten. Das Ökotool bietet dem Arzt eine medizinisch fundierte und mit den aktuellen Preisen versehene Übersicht über die gesamte Bandbreite therapeutischer Alternativen zu einem bestimmten Medikament. Es greift freilich nicht in die Therapiefreiheit ein; es entscheidet ausschließ-

lich der behandelnde Arzt, welches Medikament für den Patienten optimal ist.

### Grenzen des Ökotools ...

Kritisiert wurde in der Vergangenheit oftmals, dass das Ökotool in seiner bisherigen Ausprägung nicht für Ärzte verwendbar ist, die über keine Arzt-EDV verfügten. Damit konnten niedergelassene Ärzte ohne EDV ebenso wenig auf den Arbeitsbehelf zugreifen wie Ärzte in Krankenanstalten. Beanstandet wurde auch, dass die Aktualisierung nur quartalsweise erfolgte, obwohl der EKO monatlich aktualisiert wird. Bisweilen wurde auch die Darstellung der Alternativen im Rahmen des Ökotools (gemeinsame Auflistung wirkstoffähnlicher und wirkstoffgleicher Präparate in der Regel nur mit farblicher Unterscheidung) diskutiert.

### Verbesserungen seit Juli 2010

Der elektronische EKO samt Ökotool ist nun deshalb in mehrfacher Hinsicht deutlich verbessert worden:

- **Monatliche Aktualisierung**

Die Updates werden nun monatlich zur Verfügung gestellt. Dadurch wird auch die von Ärzte-seite vorgebrachte Forderung nach Verbesserung der Zeitnähe erfüllt.

- **Infotool im Internet**

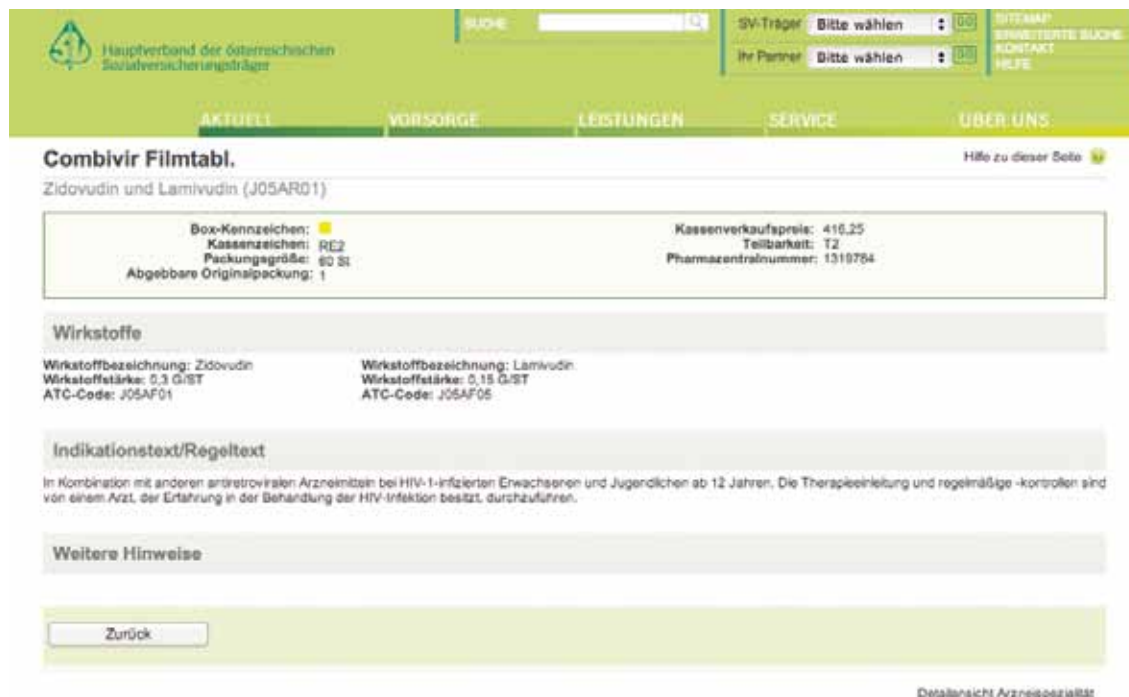
Die Daten des elektronischen EKO inklusive Ökotool sind erstmals als fertige Anwendung über die Internetadresse [www.erstattungskodex.at](http://www.erstattungskodex.at) allgemein frei zugänglich. Auch hier erfolgt die Aktualisierung monatlich.

Durch diese Webanwendung werden somit auch Ärzte erreicht, denen die Daten bis jetzt gar nicht oder nicht ausreichend aktuell zur Verfügung gestanden sind. Darüber hinaus können auch Ärzte in Krankenanstalten, Wahlärzte und Ärzte in anderen Einrichtungen mit Rezepturbefugnis (z.B. Psycho-soziale Dienste) zugreifen.

The screenshot shows the 'Infotool zum Erstattungskodex (Erstversion)' interface. At the top, there is a navigation bar with tabs for 'VORSORGE', 'LEISTUNGEN', 'SERVICE', and 'ÜBER UNS'. Below the navigation bar, there are search fields for 'Arzneispezialität' and 'Wirkstoff'. The 'Arzneispezialität' field is currently selected and contains the text 'Suche nach Arzneispezialitäten'. The 'Wirkstoff' field is labeled 'Suche nach Wirkstoff'. There are also dropdown menus for 'SV-Träger' and 'Ihr Partner'.

Eingabe von Arzneispezialität oder Wirkstoff in das Infotool unter [www.erstattungskodex.at](http://www.erstattungskodex.at)

Zu den Arzneispezialitäten im Grünen und Gelben Bereich des Erstattungskodex werden in der Detailansicht auch weiterführende Informationen wie z.B. Wirkstoffzusammensetzung, Teilbarkeit oder Indikations- bzw. Regeltexte angezeigt.



● **Klar getrennte Darstellung von wirkstoffgleichen und wirkstoffähnlichen Produkte sowie Biosimilars**

Das Ökotool bedient sich der Systematik der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (ATC der WHO). Im Ökotool werden Produkte miteinander verglichen, wenn sie hinsichtlich Darreichungsform und Packungsgröße miteinander vergleichbar sind. Die Kriterien der Vergleichsbildung sind im Vorwort zum elektronischen Erstattungskodex veröffentlicht und von jedermann einsehbar. Die Bildung der Vergleichsgruppen basiert auf wissenschaftlichen Daten – vorzugsweise auf direkten Vergleichsstudien - und wurde von der Heilmittel-Evaluierungskommission (HEK) geprüft.

Um den Wirkstoffvergleich zu standardisieren, kennt das Ökotool drei Vergleichskennzeichen (VGKZ):

Gleiche/praktische gleiche Darreichungsform und gleiche/praktische gleiche Packungsgröße		
VGKZ „1“	VGKZ „2“	VGKZ „3“
gleicher ATC-Code gleiche Stärke „Generika“	gleicher ATC-Code gleiche Stärke (geringfügige Unterschiede sind möglich) z.B. Biosimilars	Vergleichbarer Wirkstoff (ATC-Level 4) vergleichbare Stärke

Die Unterscheidung der Präparate nach Wirkstoffgleichheit und Wirkstoffähnlichkeit wird im neuen elektronischen Infotool in einer neuen Darstellung angeboten: Produkte mit gleichem ATC-Code (Vergleichskennzeichen 1 und 2) werden in zwei verschiedenen Fenstern getrennt von jenen mit vergleichbaren Wirkstoffen (ATC-Code-Ebene 4) angeführt. Zur Unterscheidung zwischen wirkstoffidenten Nachfolgeprodukten und Biosimilars sind letztere farblich unterlegt. Die Reihung erfolgt nach dem Kassenpreis/Einheit, bei gleichen Platzierungen wird nach dem Alphabet gereiht. Ebenfalls ab Juli 2010 ist es entsprechend den Nutzungsbedingungen auch für die Arzt-EDV-Firmen möglich, diese neue Art der Darstellung anzubieten.

**Unterscheidung der Präparate nach Wirkstoffgleichheit und Wirkstoffähnlichkeit**

**Bald noch mehr Service für Ärzte mit e-Card-Anbindung**

Geplant ist eine weitere wesentliche Verbesserung beim Einbau des Ökotools in die Arzt-Software ab November. Derzeit findet die Datenübernahme in die Arzt-Software zu unterschiedlichsten Bedingungen statt: mit versendeter CD-ROM oder online, zu unterschiedlichen Aktualisierungszeitpunkten und Konditionen usw. Ab November wird der monatlich aktualisierte EKO samt Ökotool für Vertragspartner der Sozialversicherung auch über die e-Card-Infrastruktur bereitgestellt.

Das bringt erstens eine deutlich vereinfachte Schnittstelle zur Ärzte-Software, die sicherstellt, dass – wenn der Softwareanbieter diese nützt – stets der aktualisierte Datenbestand automatisch in die Software eingespielt wird. Zweitens hat der Arzt, wenn er von einem Softwareanbieter unabhängig agieren will, die Möglichkeit, den EKO und das Ökotool im Rahmen der e-Card-Infrastruktur direkt und topaktuell zu nutzen.

**Aufgezeigte Einsparpotenziale durch das Ökotool**

Bei konsequenter Bevorzugung der kostengünstigsten Alternativen weist das Ökotool für die SV-Träger auf Basis der Verordnungen eines Halbjahres und der Preise vom Juni 2010 folgendes Einsparpotenzial (Datenquelle: BIG) aus:

- EUR 51,9 Mio. bei alleiniger wirkstoffgleicher Substitution (ausgenommen Biosimilars)
- EUR 2,8 Mio. bei wirkstoffgleicher Substitution durch Biosimilars
- EUR 69,6 Mio. bei alleiniger wirkstoffähnlicher Substitution

Die konsequente Umsetzung aller Empfehlungen des Ökotools würde die Kosten im Gesundheitssystem um EUR 110,0 Mio. im Halbjahr reduzieren. Dies entspricht 9,7 % der gesamten Aufwendungen für Heilmittel.

## Zielblutdruck bei Typ-II-Diabetikern in Diskussion

**Diabetes erhöht das kardiovaskuläre Risiko von Hypertonikern drastisch. Eine effektive Blutdrucksenkung ist daher ein wichtiges Therapieziel jeder Diabetesbehandlung. Aktuelle Therapieleitlinien empfehlen einen Zielblutdruck von unter 130/80 mm Hg und bei Patienten mit diabetischer Nephropathie sogar von unter 125/75 (1,2). Der Patientennutzen dieses Zielblutdrucks, der aus Studien mit kleinen Patientenzahlen übernommen wurde bzw. das Ergebnis von Extrapolationen ist, wird durch aktuelle Studien-daten in Frage gestellt.**

In einer Substudie der ACCORD-Studie (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) mit 4.733 Bluthochdruckpatienten mit Typ-II-Diabetes wurde untersucht, ob die Blutdrucksenkung auf einen systolischen Zielwert von unter 120 mm Hg das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses stärker senkt als jene auf einen moderaten Zielwert von 120 mm Hg bis 140 mm Hg (3). Nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 4,7 Jahren halten die Studienautoren fest, dass es im primären Studienendpunkt nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen keinen Vorteil der intensiven Blutdrucksenkung gegenüber der Standardtherapie mit einem moderaten Zielblutdruck von unter 140 mm Hg gibt. Die intensivierte Blutdrucktherapie mit durchschnittlich 3,4 blutdrucksenkenden Medikamenten führt zwar zu einer Reduktion der Schlaganfallshäufigkeit, allerdings mit einer numerisch höheren kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität. In der Standardtherapiegruppe wurde mit durchschnittlich 2,1 blutdrucksenkenden Medikamenten ein Blutdruck von 134 mm Hg erreicht. Für die Compliance relevant ist auch eine signifikant erhöhte Nebenwirkungsrate der intensivierten Blutdrucktherapie.

Bestätigt werden die Ergebnisse zu Gunsten einer moderateren Blutdrucksenkung bei Diabetikern durch eine weitere Studie mit 6.400 Patienten (4). Auch in dieser Studie ist die intensivierte Blutdrucksenkung mit einem Blutdruck von unter 130 mm Hg mit keinem Patientennutzen im primären Studienendpunkt Tod, nichttödlicher Herzinfarkt oder nichttödlicher Schlaganfall verbunden. Der sekundäre Studienendpunkt Mortalität weist sogar auf ei-

ne erhöhte Sterblichkeit mit niedrigeren Blutdruckwerten von unter 130 mm Hg hin. Diese erhöhte Mortalität ist in der Gruppe mit einem systolischen Blutdruck von unter 110 mm Hg sogar noch ausgeprägter.

Wenn nun auf den fehlenden Patientennutzen einer zu intensiven Blutdrucksenkung bei Diabetikern hingewiesen wird, besteht ein Handlungsbedarf im österreichischen Gesundheitssystem? Haben die Diabetiker eine intensivere Hochdrucktherapie mit mehr blutdrucksenkenden Medikamenten als nicht-diabetische Hypertoniker?

**Eine Analyse der Abrechnungsdaten vom 2. Quartal 2010 mehrerer KV-Träger zeigt folgendes Bild:**

Kollektiv	Anzahl	Packungen blutdrucksenkender Medikamente pro Patient
Patienten ohne DM	653.000	4,6
Patienten mit DM	117.829	8,8

Kann daraus abgeleitet werden, dass auch niedrigere Blutdruckwerte erreicht werden?

Mit Hinweis auf die aktuellen neuen Erkenntnisse (3,4) sollte wie beim Nichtdiabetiker auch beim Diabetiker ein moderater Zielblutdruck von unter 140 mm Hg angestrebt werden.

#### Literatur

- 1 Wien Klin Wochenschr (2009) 121 [Suppl 5]: S22–S24 <http://www.springerlink.com/content/3540562266364567/fulltext.pdf> (Zugang am 29.9.2010)
- 2 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2010. Diabetes Care. 2010; 33(suppl 1):S11–S61 [http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement\\_1/S11.full.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S11.full.pdf) (Zugang am 29.9.2010)
- 3 Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus N Engl J Med. 2010 Apr 29;362(17):1575–85
- 4 Tight Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes Among Hypertensive Patients With Diabetes and Coronary Artery Disease JAMA. 2010;304(1):61–68

## Antipsychotika

- Gewichtszunahme und Entwicklung eines Diabetes mellitus
- Einsatz bei Demenz kann die Mortalität erhöhen

Der Zusammenhang zwischen einer Therapie mit einem Antipsychotikum, der daraus resultierenden Gewichtszunahme und in der Folge die Entwicklung eines Diabetes wird durch zahlreiche klinische Studien bestätigt (1-6). Außerdem erhöht die Antipsychotika-Therapie bei Demenz-Patienten deren Schlaganfallsrisiko um das dreifache und deren Mortalitätsrisiko wird verdoppelt (7-9). Von Gerichtsverfahren sind vor allem die Präparate Seroquel und Zyprexa betroffen und die Anbieter AstraZeneca und Eli Lilly, da die klinische Relevanz dieser Nebenwirkung und die zugelassenen Indikationen von Seroquel und Zyprexa nicht immer entsprechend kommuniziert wurden. Sammelklagen und Vergleichs-

zahlungen im Ausmaß von hunderten Millionen Dollar waren in den USA die Folge (10-12).

### Österreichische Versorgungsdaten:

Wenn der Einsatz der Antipsychotika Probleme (Gewichtszunahme Entwicklung eines Diabetes mellitus, erhöhte Sterblichkeit bei Demenz) macht, so sind die Versorgungsdaten dieser Medikamentengruppe in Österreich interessant. Es wurden daher die Daten der SV-Träger von Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin und Ziprasidon, die für Demenz keine Zulassung haben, in diesem Zusammenhang analysiert.

Die Abrechnungsdaten mehrerer KV-Träger zeigen, dass von 95.983 Patienten, die in den Jahren 2007 bis 2009 mit Aripiprazol, Quetiapin oder Olanzapin versorgt wurden 1.832 Patienten in einem der nach-

### Der Einsatz von Antipsychotika bei Demenz kann die Mortalität erhöhen.



folgenden Quartale auf ein orales Antidiabetikum neu eingestellt wurden. Bei diesen Patienten könnte das Antipsychotikum die Diabetesentwicklung getriggert haben. 10.790 Patienten, die zwischen 2007 und 2009 mit einem der Antidementiva Donepezil, Rivastigmin, Galantamin oder Memantin behandelt wurden, haben im Analysenzeitraum auch eines der analysierten Antipsychotika Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin oder Ziprasidon erhalten. Die angeführten Antidementiva werden vor allem bei Alzheimerdemenz eingesetzt, es kann ein noch häufigerer Einsatz der Antipsychotika bei Demenz-Patienten angenommen werden. Die Therapie mit dem Antipsychotikum erfolgte außerhalb der Zulassung und vor dem Hintergrund, dass das Nutzen-Schaden-Verhältnis für diese Substanzen bei Demenzpatienten ungünstig beurteilt wird (8).

**Aggregierte Daten mehrerer KV-Träger:**

	Antipsychotika-Patienten 2007-2009	Antidiabetika-Neueinstellungen 1-11 Quartale nach Therapie- beginn mit Antipsychotikum	Patienten, die zusätzlich ein Antidementivum erhalten
Aripiprazol	12.979	178	343
Olanzapin	30.351	592	1.822
Quetiapin	64.862	1.374	9.324
Ziprasidon	6.401	102	414

Die analysierten Verordnungsdaten mehrerer KV-Träger weisen darauf hin, dass zumindest bei jedem neunten Patienten, der mit einem der Antipsychotika Aripiprazol, Olanzapin oder Quetiapin versorgt wird, der Einsatz problematisch ist. Der Einsatz dieser Substanzen sollte daher einer besonders kritischen Bewertung unterzogen werden.

**Literatur**

1 Fraguas D et al: Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: Comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. Eur Neuropsychopharmacol. 2010 Aug 9. [Epub ahead of print]

2 Rummel-Kluge C et al: Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2010 Aug 6. [Epub ahead of print]

3 Citrome L, Nathan S Adjunctive aripiprazole, olanzapine, or quetiapine for major depressive disorder: an analysis of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. Postgrad Med. 2010 Jul;122(4):39-48. Neuropsychopharmacology. 2010 Aug 4. [Epub ahead of print]

4 McIntyre RS et al: Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: a cost-effectiveness analysis. J Eval Clin Pract. 2010 Aug;16(4):744-55. Epub 2010 Jun 10.

5 Mahendran R, Hendricks M, Chan YH: Weight gain in Asian patients on second-generation antipsychotics. Ann Acad Med Singapore. 2010 Feb;39(2):118-21.

6 Moreno C et al: Metabolic effects of second-generation antipsychotics in bipolar youth: comparison with other psychotic and nonpsychotic diagnoses. Bipolar Disord. 2010 Mar;12(2):172-84.

7 Douglas IJ, Smeeth L: Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. BMJ. 2008 Aug 28;337:a1227. doi: 10.1136/bmj.a1227.

8 Always a last resort: Inquiry into the prescription of antipsychotic drugs to people with dementia living in care homes [http://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/download\\_info.php?fileID=322](http://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/download_info.php?fileID=322) (Zugang am 29.9.2010)

9 Review of prescription of anti-psychotic drugs to people with dementia <http://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/download.php?fileID=526> (Zugang am 29.9.2010)

10 AstraZeneca Announces Agreements in Principle in Seroquel Product Liability Litigation [http://www.astrazeneca.com/media/latest-press-releases/SERO-QUEL\\_Prod\\_Liability?itemId=10914599](http://www.astrazeneca.com/media/latest-press-releases/SERO-QUEL_Prod_Liability?itemId=10914599) (Zugang am 29.9.2010)

11 Pharmaceutical Giant AstraZeneca to Pay \$520 Million for Off-label Drug Marketing <http://www.justice.gov/opa/pr/2010/April/10-civ-487.html> (Zugang am 29.9.2010)

12 Pharmaceutical Company Eli Lilly to Pay Record \$1.415 Billion for Off-label Drug Marketing <http://www.justice.gov/usao/pae/News/Pr/2009/jan/lillyrelease.pdf> (Zugang am 29.9.2010)

