

Thema: Rationale und sichere Arzneimitteltherapie – Aufgaben der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Koordination: Dr. med. Katrin Bräutigam, Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Berlin

Einführung

Stetig steigende Kosten der Arzneimitteltherapie, eine unüberschaubare Vielzahl an gesetzlichen Regelungen und Vorgaben zur Verordnung von Arzneimitteln und deren Erstattung, Budgetierung sowie die fast tägliche Publikation von Studienergebnissen zur Bewertung neuer oder bereits eingeführter Wirkstoffe in zahlreichen nationalen und internationalen Zeitschriften kennzeichnen die Rahmenbedingungen für die Arzneimitteltherapie in Deutschland. Bei breitgefächertem Interesse scheidet die Lektüre von Originalliteratur im Praxisalltag bereits am hierfür zu veranschlagenden Zeitaufwand.

Die AkdÄ vermittelt Ärzten gesichertes Wissen für eine rationale und sichere Arzneimitteltherapie. Mit dem vorliegenden Heft werden drei Themen aufgegriffen, die einen Einblick in die Tätigkeit der AkdÄ geben und das breite Aufgabenspektrum der AkdÄ beschreiben.

Geschichte, Zusammensetzung und Statut der AkdÄ

„... es müsse im Interesse der Ärzte und der Besonnenheit ihrer Arzneimitteltherapie etwas gegen die unübersichtliche Sintflut neuer und oft genug unwillkommener Präparate getan werden“ – diese mutmaßlich die aktuelle Situation der Arzneimitteltherapie skizzierende Aussage stammt aus dem Jahr 1911 und war Grundlage für die Berufung der Arzneimittelkommission, die zunächst als Ausschuss des Kongresses (später: Gesellschaft) für Innere Medizin eingesetzt wurde.

1925 erschien die erste Auflage der „Arzneiverordnungen der Deutschen Arzneimittelkommission“. 1952 konsti-

tuerte sich die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in ihrer jetzigen Form als wissenschaftlicher Fachausschuß der Bundesärztekammer (BÄK). Der AkdÄ gehören 40 ordentliche und ca. 140 außerordentliche Mitglieder an, die aus allen Bereichen der Medizin kommen. Ergänzt wird die medizinische Expertise durch Mitglieder aus der Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie, Medizinethik und dem Medizinrecht. Eine entscheidende Voraussetzung für die Arbeit der AkdÄ ist die Unabhängigkeit bei Bewertungen von Arzneimitteln und therapeutischen Strategien. Alle Mitglieder der AkdÄ sind deshalb verpflichtet, finanzielle Beziehungen – insbesondere zu pharmazeutischen Unternehmen (pU), Herstellern von Medizinprodukten oder industriellen Interessenverbänden – offenzulegen. Die Erklärung der Mitglieder erfolgt vor ihrer Berufung, in jährlichen Abständen und bei Beteiligung an spezifischen Stellungnahmen, Bewertungen von Arzneimitteln oder Therapieempfehlungen. Die Mitglieder der AkdÄ nehmen ihre Tätigkeit ehrenamtlich – frei von wirtschaftlichen und politischen Interessen – wahr, allein verpflichtet der Förderung einer rationalen Pharmakotherapie.

Die ordentlichen Mitglieder wählen alle drei Jahre aus ihren Reihen einen fünfköpfigen Vorstand; darüber hinaus gehören dem Vorstand jeweils ein Vertreter des Vorstands der BÄK und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) an. Die Geschäftsstelle der AkdÄ setzt die Beschlüsse des Vorstandes um und koordiniert die Arbeit der AkdÄ. Die Aufgaben der Arzneimittelkommission ergeben sich aus dem Statut der AkdÄ. Auf ausgewählte Aspekte soll nachfolgend eingegangen werden.



Dr. Katrin Bräutigam



Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

Stellungnahmen

Die AkdÄ fertigt Stellungnahmen zu allen relevanten Themen, die mit der Herstellung, Bezeichnung, Verteilung und Verwendung von Arzneimitteln und damit auch der Arzneimitteltherapie im Zusammenhang stehen. Dazu gehören Stellungnahmen zu deutschen und europäischen Gesetzesvorhaben, wie zum Beispiel das Arzneimittelgesetz oder die europäische Richtlinie zur Pharmakovigilanz. Das inhaltliche Auf-

gabenspektrum der AkdÄ hat sich seit mehr als zwei Jahren durch die Beteiligung als stellungnahmeberechtigte Organisation (gemäß § 92 Abs. 3a SGB V) am Verfahren der frühen Nutzenbewertung erheblich erweitert. Mit der im Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) vorgeschriebenen frühen Nutzenbewertung und den am Zusatznutzen orientierten Verhandlungen des Erstattungs Betrags zwischen Spitzenverband der Krankenkassen und pU hat der Gesetzgeber einen Paradigmenwechsel im Umgang mit neu in den Markt eingeführten Arzneimitteln eingeleitet. Einen Überblick über das Verfahren und die Beteiligung der AkdÄ gibt der Artikel zur frühen Nutzenbewertung (Schlegel/Walter, Seite 667) in diesem Themenheft.

Pharmakovigilanz

Ein weiterer umfassender Themenschwerpunkt in der Tätigkeit der AkdÄ ist die Erfassung, Dokumentation und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), die ihr aus der deutschen Ärzteschaft gemäß der ärztlichen Berufsordnung mitgeteilt werden. Die Meldung von UAW durch Ärzte an die AkdÄ wurde bereits in den 1950er Jahren gefordert und umgesetzt durch die Herausgabe eines entsprechenden Meldebogens und Etablierung eines Systems zur systematischen Erfassung und Bewertung von spontan gemeldeten UAW („Spontanmeldungen“). Dies ermöglichte der AkdÄ im Sinne der Ärzteschaft bereits zu diesem Zeitpunkt nicht nur die Wirksamkeit, sondern auch die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln zu beurteilen. Damit wird ein wesentlicher Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit geleistet. Über das etablierte System, dessen kontinuierliche Weiterentwicklung und Hinweise zur Meldung von UAW wird im Artikel zu den Spontanmeldungen / UAW (Bronder/Stammschulte, Seite 670) berichtet.

Arzneimittelinformationen/
Publikationen

Auf Basis der Stellungnahmen und auf Grundlage der UAW-Meldungen infor-

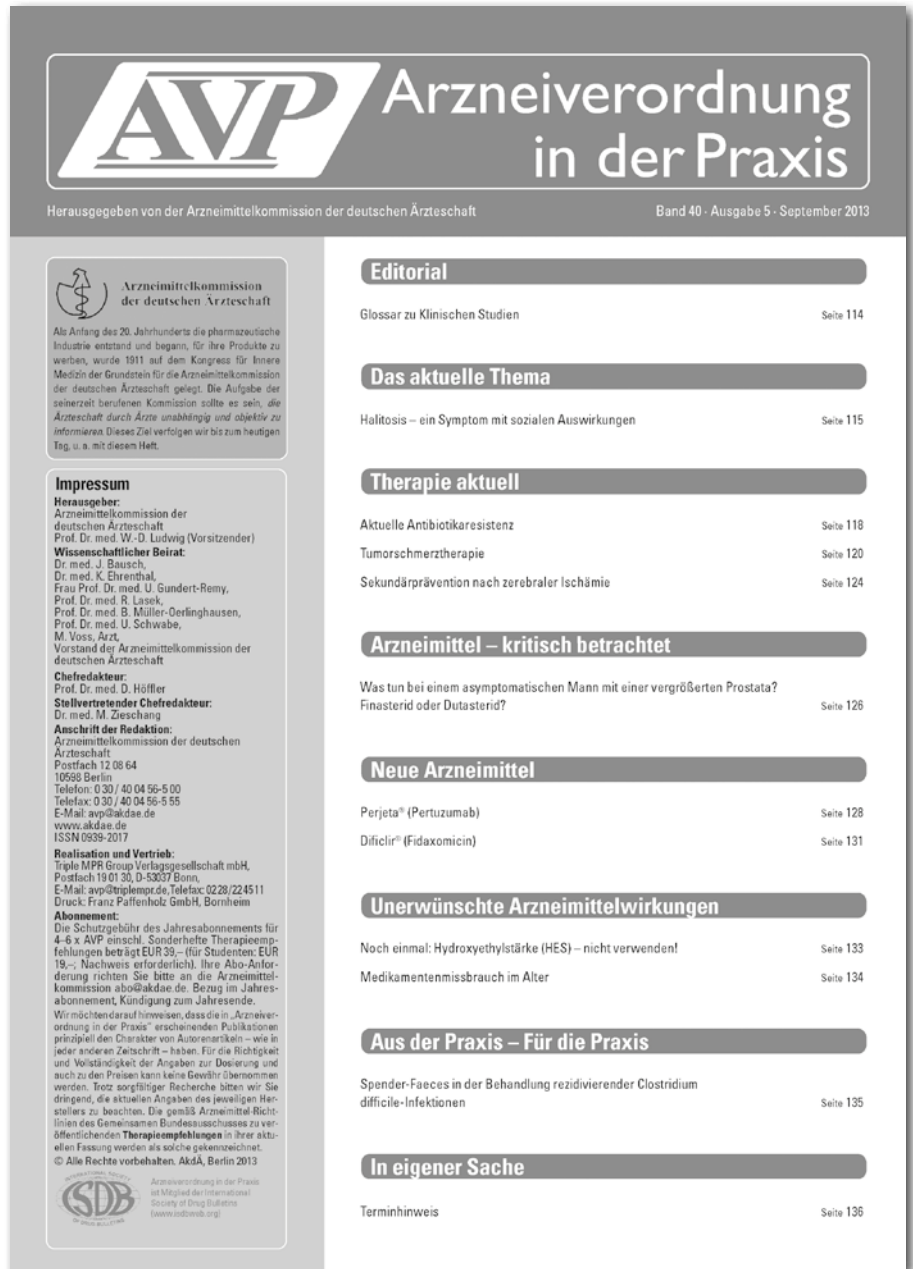


Abb. 1. Arzneiverordnung in der Praxis / AVP.

miert die AkdÄ die Ärzte regelmäßig und umfassend über eine rationale Arzneimitteltherapie und die Arzneimittelsicherheit. Zu ihren Aktivitäten, Fortbildungsveranstaltungen und Stellungnahmen gibt die AkdÄ einen Newsletter heraus, für den eine kostenlose Anmeldung über die Homepage der AkdÄ möglich ist. Risikoinformationen zu Arzneimitteln und Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln werden in weiteren Newslettern vermittelt (Kasten 1).

Die AkdÄ bietet drei E-Mail-Newsletters an:

AkdÄ News

Aktivitäten, Termine und Publikationen der AkdÄ sowie Stellungnahmen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Drug Safety Mail

Aktuelle Risikoinformationen zu Arzneimitteln per e-mail, z. B. zu Rote-

Hand-Briefen und Bekanntgaben im Deutschen Ärzteblatt.

Neue Arzneimittel

Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln, basierend auf den Angaben des Europäischen Öffentlichen Bewertungsberichts (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Anmeldung unter: www.akdae.de.

Neben der Publikation der „Arzneiverordnungen“ (23. Auflage in Vorbereitung) und einer regelmäßig (sechsmal im Jahr) erscheinenden Zeitschrift „Arzneiverordnung in der Praxis“ (Abb. 1), einem von vier unabhängigen deutschen Mitgliedszeitschriften der „International Society of Drug Bulletins“ (ISDB), ist die AkdÄ Herausgeber von evidenzbasierten Therapieempfehlungen und beteiligt sich an dem pharmakotherapeutischen Teil der Nationalen VersorgungsLeitlinien. Im Jahr 2012 ist erstmalig ein Leitfaden erschienen, der Empfehlungen zur oralen Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern gibt (Abb. 2).

„Neue Arzneimittel“ sind Informationen für Ärzte über neu zugelassene Arzneimittel beziehungsweise neue Anwendungsgebiete bei bereits zugelassenen Arzneimitteln in der Europäischen Union (EU). Sie geben Auskunft zur Indikation, Bewertung, zu klinischen Studien, unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie zur Anwendung bei besonderen Patientengruppen, Dosierung und Kosten. Die Informationen basieren auf den Angaben des Europäischen Öffentlichen Bewertungsberichts (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (Abb. 3).

Von der KBV wird der in Zusammenarbeit mit der AkdÄ erstellte Wirkstoff AKTUELL regelmäßig herausgegeben. Diese Beilage im Deutschen Ärzteblatt vermittelt unabhängige Informationen über Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen sowie deren therapeutischen Stellenwert und gibt Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise.

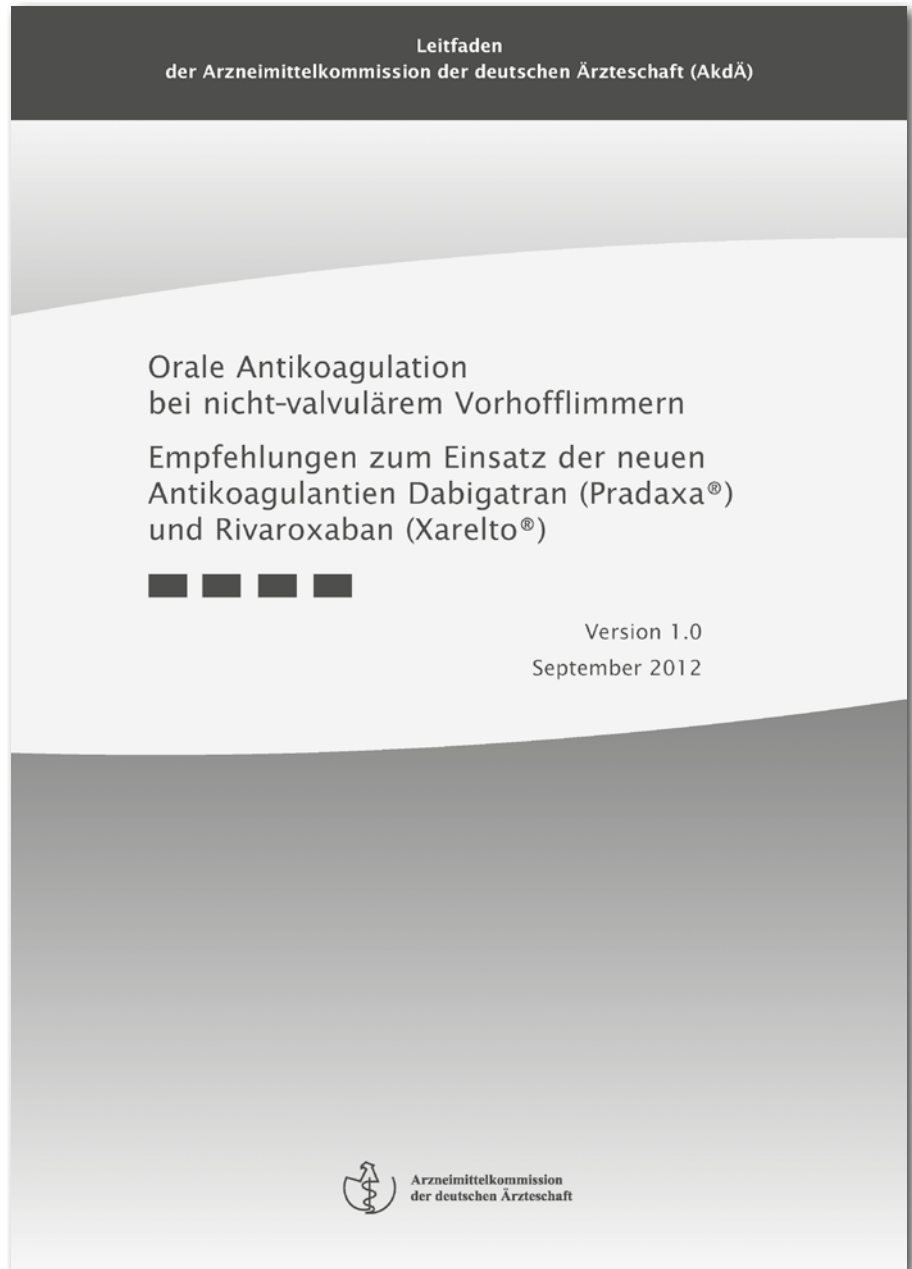


Abb. 2. Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Orale Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern, Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®).

Fortbildungsveranstaltungen

Regelmäßig stattfindende Fortbildungsveranstaltungen in verschiedenen Bundesländern, die gemeinsam mit den jeweiligen regionalen Landesärztekammern und Kassenärztlichen Vereinigungen angeboten werden, geben einen Überblick über aktuelle Fragen der Pharmakotherapie in einem ausgewählten Indikationsgebiet (z. B.

zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 am 21. September 2013 in Weimar). Darüber hinaus werden neue Arzneimittel kritisch bewertet und über aktuelle Themen sowie interessante Fälle aus der Pharmakovigilanz informiert.

Im Vordergrund stehen dabei Beiträge, die sich Themen unter besonderer Beachtung klinisch-praktischer Aspekte der Patientenversorgung widmen.

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Constella® (Linaclotid)

Indikation

Constella® ist zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen zugelassen.

Bewertung


Constella® (Linaclotid) wurde basierend auf einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie zugelassen (MCP-103-302). Es wurden 805 Patienten, die die Rome-II- bzw. Rome-III-Kriterien¹ eines RDS erfüllten, in die Studie eingeschlossen (mittleres Alter 44,3 Jahre, 89,6 % weiblich). Die Patienten wurden für 26 Wochen behandelt. Die Ansprechrate bezüglich der primären Endpunkte lag für „abdomineller Schmerz/Unbehagen“ bei 54,1 % für Linaclotid vs. 38,5 % für Placebo (p < 0,0001) und für „Grad der Verbesserung der RDS-Symptome“ bei 39,4 % für Linaclotid vs. 16,6 % für Placebo (p < 0,0001). Etwa 10 % der Studienteilnehmer waren Männer. Die Wirkung von Linaclotid bezüglich des primären Endpunkts „abdomineller Schmerz/Unbehagen“ war bei Männern nicht signifikant gegenüber Placebo. Die Nebenwirkungsrate war höher in der Linaclotid-Gruppe mit 65,4 % vs. 56,6 % bei Placebo. Die häufigste Nebenwirkung war Diarrhoe in der Linaclotid-Gruppe mit 19,7 % vs. 2,5 % bei Placebo. Fast 10 % der Patienten haben die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Linaclotid ist für Patienten mit RDS-O, die auf bisher verfügbare RDS-Medikamente nicht ansprechen, eine Therapiealternative. Da jedoch nur etwa die Hälfte der Patienten auf die Behandlung anspricht, sollte diese bei Nichtansprechen nach vier Wochen beendet werden. Vorsicht ist wegen der Nebenwirkung Diarrhoe bei Patienten mit einem höheren Risiko für Exsikkose geboten (z. B. älteren Patienten).

Pharmakologie und klinische Studien

Linaclotid ist ein vollsynthetisches, aus 14 Aminosäuren bestehendes Peptid, welches durch Aktivierung von Guanylatcyclase-C-Rezeptoren (GC-C) auf der luminalen Seite des Epithels von Dünndarm und Kolon wirkt. Die GC-C-Rezeptor-Aktivierung führt zu einem intra- und extrazellulären Anstieg von cyclio-Guanosinmonophosphat (cGMP). cGMP aktiviert den Cystic Fibrosis Transmembrane Conduction Regulator (CFTR), was zur Sekretion von Bikarbonat, Chlorid und Wasser führt. Hieraus resultieren Stuhlauflockerung und Verkürzung der Darmpassage. Diskutiert wird, dass cGMP die Schwelle der Colon-Nozizeption erhöht und so schmerzhemmend wirkt. Linaclotid wird peroral als Kapsel verabreicht und in nur geringen Mengen resorbiert. Außer der beschriebenen Zulassungsstudie MCP-103-302 (MCP) liegt eine weitere große Phase-III-Studie vor: LIN-MD-31 (LIN) (802 Patienten, mittleres Alter 43,5 Jahre, 90,5 % weiblich). Diese wies jedoch nur eine Behandlungsdauer von zwölf Wochen auf, erfüllte somit nicht die europäischen Richtlinien für Studiendauern für Langzeitmedikation und wurde deshalb beim Zulassungsverfahren nur unterstützend berücksichtigt. Außerdem gab es in dieser Studie nach den zwölf Behandlungswochen eine erneute Randomisierung der Patienten in der Linaclotid- oder der Placebo-Gruppe für weitere vier Wochen. Diese Phase fehlte leider bei der Hauptzulassungsstudie MCP und wäre unter anderem wichtig für die Beurteilung von Rebound-Effekten gewesen.

¹ Definition und Diagnosekriterien für das Reizdarmsyndrom: http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_Romell_apA_885-898.pdf

Constella® (Linaclotid) Stand: 12.07.2013



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
Postfach 12 08 64
10598 Berlin
Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555
sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

diesjährigen 4. Deutschen Kongreß für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie der AkdÄ vom 13. bis 14. Juni 2013 in Berlin vorgestellt. In diesem Rahmen wurden Fragen der AMTS mit rund 250 Experten aus verschiedenen Professionen diskutiert und in parallel zu den Plenumsitzungen stattfindenden Workshops und Posterausstellungen vertieft.

Der Textbeitrag „Maßnahmen zur Verbesserung der Sicherheit in der Arzneimitteltherapie (AMTS) – der Aktionsplan AMTS“ (Aly, Seite 673) beleuchtet die Fortschritte auf dem Gebiet der AMTS und zeigt den weiteren Bedarf bei der Implementierung in die tägliche Praxis.

Dr. med. Katrin Bräutigam
Geschäftsführerin
Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig
Vorsitzender
Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
e-mail: katrin.braeutigam@akdae.de
Internet: www.akdae.de

Abb. 3. Neue Arzneimittel, Ausgabe Linaclotid.

Die Termine der Fortbildungsveranstaltungen werden über die Homepage der AkdÄ bekanntgegeben. Die Vorträge können dort nach den Veranstaltungen abgerufen werden (<http://www.akdae.de/Fortbildung/Veranstaltungen>).

Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)

In den letzten Jahren ist der gesamte Prozeß der Arzneimitteltherapie beginnend mit der Verordnung bis hin zur

Verabreichung von Arzneimitteln zunehmend in den Mittelpunkt des öffentlichen Interesses gerückt. Die AkdÄ hat sich schon frühzeitig in diesen Diskussionsprozeß eingebracht und ist auch an den vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten drei Aktionsplänen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) 2008/2009, 2010 – 2012 und 2013 – 2015 mit insgesamt 130 Einzelmaßnahmen koordinierend beteiligt. Der Aktionsplan 2013 – 2015 wurde auf dem