



Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 44 – Ausgabe 1

Januar 2017

DAS AKTUELLE THEMA

Abklärung und Behandlung von chronischem und refraktärem Husten	2
Der bundeseinheitliche Medikationsplan	11

THERAPIE AKTUELL

Der Berg, der eine Maus gebär – Die Ergebnisse der HOPE-3-Studie	19
Antidiabetika bei nachlassender Nierenfunktion	24

NEUE ARZNEIMITTEL

Ticagrelor (Brilique®) (frühe Nutzenbewertung)	29
Empagliflozin (Jardiance®), Empagliflozin/Metformin (Synjardy®) (frühe Nutzenbewertung)	32

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Arthritis unter Stimulation mit Lenograstim bei einem gesunden Stammzellspender	37
---	----

AUS DER PRAXIS – FÜR DIE PRAXIS

Anforderungen an die Verordnung und Anwendung von Bedarfsmedikation zur Gewährleistung von Arzneimitteltherapiesicherheit	39
--	----

IN EIGENER SACHE

Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“	44
Arzneimittelinnovationen: Nutzen, Schaden, Profit – Bericht über die Jubiläums- veranstaltung aus Anlass des 50. Jahrgangs DER ARZNEIMITTELBRIEF	45
Erratum zum Artikel „Tolvaptan bei Zystennierenerkrankungen“	50
Erratum zum Artikel „Pharmakotherapie häufiger Kopfschmerzsyndrome“	51
Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2017	52

Das aktuelle Thema

Abklärung und Behandlung von chronischem und refraktärem Husten

Zusammenfassung

Chronischer Husten ist mit einer geschätzten Prävalenz von 10 % in der erwachsenen Bevölkerung häufig. In einer strukturierten Abklärung sollten insbesondere häufige Hustenursachen wie Asthma, COPD, ein medikamenteninduzierter Husten, eine bronchiale Hyperreagibilität („cough-variant asthma“), ein Upper Airway Cough Syndrome (UACS) und ein gastroösophagealer Reflux bedacht und ggf. probatorisch behandelt werden. Auch nach umfassender Abklärung und leitliniengerechter Therapie möglicher Ursachen bleibt aber bei einem Teil der Patienten ein refraktärer Husten bestehen. Mögliche nichtmedikamentöse (Physiotherapie, Logopädie) und medikamentöse (Gabapentin, Pregabalin, Amitriptylin, Morphin u. a.) Therapieansätze sind nur unzureichend untersucht und eine klare Therapieempfehlung kann nicht gegeben werden. Die Entscheidung zu einem möglichen Therapieversuch sollte gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden. Nebenwirkungen, Aufwand und unklare Erfolgschancen auf der einen und die individuelle Belastung durch die Symptomatik auf der anderen Seite sind im Einzelfall zu diskutieren.

Gehrke-Beck, S.

Holzinger, F.

Abstract

Chronic cough is a common complaint with an estimated prevalence of 10 percent in the adult population. Diagnostic algorithms should consider the most common causes for chronic cough like asthma, COPD, drug-induced cough, cough-variant asthma, upper airway cough syndrome (UACS) and gastroesophageal reflux and include a treatment attempt according to the suspected cause. Even after a comprehensive work-up and evidence-based treatment of suspected causes, refractory cough persists in some patients. Non-pharmacological (physiotherapy, speech therapy) and pharmacological (gabapentin, pregabalin, amitriptyline, morphine etc.) treatment options have not been sufficiently studied to give clear recommendations for treatment. Doctor and patient should decide together whether any treatment should be attempted. Side effects, costs and inconclusive outcome on the one hand and the subjective burden of symptom-associated suffering on the other hand should be discussed on an individual basis.

Chronischer Husten – ein häufiges Problem

Von einem chronischen Husten spricht man ab einer Dauer von mehr als acht Wochen (1–4). Ein chronischer Husten ist häufig und betrifft ca. 10 % der erwachsenen Bevölkerung (5;6). Anhaltender Husten beeinträchtigt die Lebensqualität, er kann Konzert- und Theaterbesuche verhindern, Stressinkontinenz oder Kopfschmerzen verursachen und stört häufig den Schlaf (7;8).

Während ein akuter Husten meist durch einen respiratorischen Infekt bedingt ist, hat ein chronischer Husten vielfältige Ursachen, darunter manchmal auch gefährliche Erkrankungen, die zügig einer Therapie zugeführt werden müssen (5). Es sollte daher immer eine konsequente Abklärung erfolgen.

Abklärung des chronischen Hustens

Die symptombezogene Anamnese und körperliche Untersuchung sind wegweisend für die Abklärung. Bei den meisten Patienten ermöglichen sie eine erste diagnostische Einordnung. Bei klinischen Hinweisen für eine bedrohliche Erkrankung als Ursache des Hustens („red flags“) sollte eine rasche Diagnostik und Therapie erfolgen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Gefährliche Ursachen des chronischen Hustens und klinische Hinweise („red flags“)

Ursache	Red flags
Rezidivierende Lungenembolien	Thrombophilie, Thrombose, dominierendes Symptom: Belastungsdyspnoe, schnelle Erschöpfung
Linksherzinsuffizienz	bekannte kardiale Erkrankung, Orthopnoe, Beinödeme
Neoplasie	Raucheranamnese, Gewichtsverlust, Hämoptysen, Thoraxschmerz, Heiserkeit
Fremdkörperaspiration	plötzlicher Beginn, insbesondere bei Kindern (unbeobachtetes Spielen) und älteren Patienten (Schluckstörung)

Nationale und internationale Leitlinien (1–3;9) empfehlen außerdem regelhaft eine Röntgenaufnahme des Thorax bei einer Hustendauer von mehr als acht Wochen. Diese Empfehlung ist nicht durch Studien belegt, sondern fußt auf der Überlegung, dadurch mögliche schwere Erkrankungen (z. B. ein Bronchialkarzinom) nicht zu übersehen.

Die Einnahme eines ACE-Hemmers kann einen trockenen Reizhusten verursachen. Die Pathogenese ist nicht gänzlich geklärt, vermutlich spielt der Botenstoff Bradykinin dabei eine Rolle. Individuen, die einen ACE-Hemmer-Husten entwickeln (möglicherweise durch Unterschiede im Bradykininrezeptor) haben unter der Medikation eine erniedrigte Hustenschwelle. Bei Einnahme eines ACE-Hemmers als mögliche Hustenursache sollte ein Auslassversuch unternommen werden; das Präparat kann durch ein Antihypertensivum einer anderen Wirkstoffgruppe ersetzt werden (10). Bei einer Raucheranamnese ist eine COPD wahrscheinlich und kann durch eine Lungenfunktionstestung diagnostiziert werden. Allergieanamnese, junges Alter und Nichtraucherstatus sprechen dagegen eher für eine Asthmaerkrankung, die Diagnose wird durch den Nachweis einer reversiblen Obstruktion (Bronchospasmodolysetest mit Betamimetikum) in der Lungenfunktionsprüfung gesichert.

Bei unauffälligem Röntgenbild, unauffälliger Medikamentenanamnese und einem Normalbefund in der Lungenfunktionsprüfung sind die häufigsten Erkrankungen, die einen chronischen Husten verursachen, die bronchiale Hyperreagibilität („cough-variant asthma“), der gastroösophageale Reflux und das Upper Airway Cough Syndrome (UACS) (4;5;11).

Da bei allen drei Erkrankungen eine Diagnosestellung durch technische Untersuchungen schwierig bzw. aufwendig ist, ist es zielführend, bei entsprechenden anamnestischen und klinischen Hinweisen mit einer probatorischen Therapie zu beginnen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Probatorische Therapie häufiger Ursachen des chronischen Hustens

Ursache	Klinische Befunde	Probatorische Therapie
Bronchiale Hyperreagibilität (cough-variant asthma)	chronischer Husten nach Infekt der Atemwege, kein asthmatypischer Auskultationsbefund, allenfalls gelegentliche episodische Dyspnoe, guter Allgemeinzustand, kein Fieber, keine HNO-Symptomatik, unauffällige Lungenfunktion	inhalatives Kortikosteroid z. B. Beclometason 200–500 µg/d in 1–2 Einzeldosen oder Budesonid 200–400 µg/d in 1–2 Einzeldosen, Besserung bereits in der 1. Woche möglich, falls nach 6–8 Wochen kein Ansprechen: weitere Abklärung
Upper Airway Cough Syndrome (UACS)	Rhinitis: behinderte Nasenatmung, Nasensekret; Sinusitis: zusätzlich Räuspern, druck- oder klopf-schmerzhafte Nasennebenhöhlen, Sekretstraße an der Rachenhinterwand	Antihistaminikum der 1. Generation (z. B. Clemastin 2 mg in 2 Einzeldosen); bei Verdacht auf chronische Sinusitis: Kortikosteroidhaltiges Nasenspray (z. B. Beclometason nasal, Budesonid nasal 1–2 Sprühstöße/d); bei diagnostischen Unklarheiten oder fehlendem Ansprechen: Vorstellung beim HNO-Arzt
Gastroösophagealer Reflux (GERD)	Sodbrennen, Refluxbeschwerden, epigastrische Druckschmerzen, Husten ohne gastrointestinale Symptome möglich	Protonenpumpeninhibitoren, Ansprechen kann 2–3 Monate dauern und doppelte Standarddosierung erfordern (z. B. Omeprazol 40–80 mg/d in 2 Einzeldosen)

Probatorische Therapie häufiger Hustenursachen

Die bronchiale Hyperreagibilität wird auch als „cough-variant asthma“, „cough-type asthma“ oder im Deutschen auch als "Husten als Asthma-Äquivalent" bezeichnet. Das Krankheitsbild ist durch einen – oft auf einen Atemwegsinfekt folgenden – trockenen und quälenden Dauerhusten gekennzeichnet; im Gegensatz zu einem Asthma bestehen jedoch keine Atemnotanfälle und es findet sich eine normale Lungenfunktion. Eine Bronchokonstriktion ist im Metacholin-Provokationstest nachweisbar und die Diagnose kann mit dieser Untersuchung gesichert werden (12). Da sie jedoch meist nur bei einem Pneumologen und mit längerer Wartezeit durchgeführt werden kann, besteht keine Empfehlung zu einer regelhaften diagnostischen Sicherung vor Einleiten einer probatorischen Therapie. Eine Therapie mit einem inhalativen Kortikosteroid kann schon in der ersten Woche zu einer Besserung führen und ist nebenwirkungsarm (13). Wenn der Husten nach vier bis sechs Wochen unter der probatorischen Therapie nicht sistiert, ist eine bronchiale Hyperreagibilität unwahrscheinlich und es muss eine weitere Abklärung erfolgen.

Ein gastroösophagealer Reflux kann mit einer Gastroskopie oder einer 24-Stunden-pH-Metrie nachgewiesen werden. Der Nachweis, dass der gastroösophageale Reflux auch die Ursache des Hustens ist, kann aber mit keiner technischen Untersuchung erbracht werden (14). Daher wird bei bekanntem Reflux und Husten eine probatorische Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer empfohlen. Für ein Ansprechen kann eine Therapie über zwei bis drei Monate und in doppelter Standarddosierung erforderlich sein (15;16).

Bei Symptomen einer Rhinitis oder Sinusitis besteht wahrscheinlich ein Upper Airway Cough Syndrome (UACS). Das Upper Airway Cough Syndrome (früher auch „postnasal drip syndrome“ oder „sinubronchiales Syndrom“) umfasst alle Erkrankungen der oberen Atemwege, die Husten verursachen: die chronische Sinusitis, die chronische (allergische) Rhinitis und nasale Polypen. Sekrete und Entzündungsreize aus dem Nasenrachenraum sind dann die Trigger eines chronischen Hustens. Bei differenzialdiagnostischer Unsicherheit ist eine CT- bzw. MRT-Untersuchung der Nasennebenhöhlen der Goldstandard der

Bildgebung einer chronischen Sinusitis. Die Indikationsstellung kann in Kooperation mit einem HNO-Arzt erfolgen. Bei typischem klinischem Bild ist ohne weitere Diagnostik eine probatorische Therapie mit oralen Antihistaminika der ersten Generation möglich, abschwellende Nasentropfen oder -sprays können alternativ zum Einsatz kommen. Da diese aber nicht länger als sieben Tage eingesetzt werden sollen, sind sie therapeutisch nur begrenzt hilfreich. Bei Verdacht auf eine chronische Sinusitis sollte ein kortikosteroidhaltiges Nasenspray verordnet werden (17;18).

Die gezielte und pragmatische probatorische Therapie häufiger Hustenursachen wird international in Leitlinien empfohlen (1;9).

Bleibt eine Abklärung und ggf. probatorische Behandlung häufiger chronischer Hustenursachen ohne Erfolg, ist eine weitere gezielte fachärztliche Vorstellung beim HNO-Arzt (z. B. Bildgebung bei therapieresistentem UACS, vermutete Larynxpathologie) und/oder Pneumologen (z. B. erweiterte Lungenfunktionsuntersuchung, Klärung weiterer seltenerer Differenzialdiagnosen wie Bronchiektasien, interstitielle Lungenerkrankungen) notwendig.

Refraktärer Husten

Auch bei sorgfältiger Diagnostik und konsequenter Behandlung möglicher Ursachen bleiben Patienten, die weiterhin an Husten leiden. In Spezialambulanzen wird der Anteil von ungeklärtem und refraktärem Husten sehr unterschiedlich mit 0–46 % angegeben (5); für die Primärversorgung existieren keine Zahlen.

Ein ungeklärter Husten besteht, wenn keine Ursache für einen Husten gefunden wird. Als refraktär wird ein Husten bezeichnet, wenn die Behandlung einer Hustenursache keine Besserung gebracht hat. Da zu den gängigen Abklärungsalgorithmen probatorische Therapien gehören, ist eine klare Trennung schwierig. Wir verwenden in diesem Artikel für Patienten, die nach sorgfältiger Abklärung und Behandlung möglicher Hustenursachen weiterhin an Husten leiden, den Terminus „refraktärer Husten“.

Während bei refraktärem Husten früher häufig eine psychische Genese postuliert wurde, wird heute als ätiologisches Modell ein Hypersensitivitätssyndrom mit einer peripheren und zentralen Sensibilisierung analog zu einem chronischen Schmerzsyndrom angenommen (19;20). Dabei persistiert eine erniedrigte Hustenschwelle, auch wenn der ursprüngliche Auslöser des Hustens abgeklungen ist. Sie wird durch das repetitive Husten und unspezifische Reize aufrechterhalten (21). Die Hustenschwelle kann mittels Capsaicin-Inhalation gemessen werden, diese wird häufig als Endpunkt in Studien zur Hustentherapie miterfasst. Ein Cut-off-Wert, ab wann die Hustenschwelle erniedrigt ist, existiert jedoch nicht, da es eine große Varianz in der Bevölkerung gibt (22). Das Modell kann nicht durch spezifische Messungen belegt werden, kann aber schlüssig erklären, warum ein Husten persistiert. Dazu passt auch die Beobachtung in der Praxis, dass häufig ein oberer Atemwegsinfekt vorausgeht, der gemäß der Modellvorstellung dann die Sensibilisierung auslöst.

Die im Folgenden besprochenen Therapieoptionen basieren auf dieser Annahme: Ziel ist, die periphere oder zentrale Sensibilisierung zu beeinflussen.

Beratung und nichtmedikamentöse Therapieoptionen

Bei der Diagnosemitteilung und Beratung von Patienten mit chronischem Husten ist es wichtig, dem Patienten zu erklären, dass trotz sorgfältiger Diagnostik keine schwerwiegende, zugrunde liegende Organerkrankung gefunden wurde, ein Husten aber dennoch persistieren kann. Hier kann die Modellvorstellung einer durch einen viralen Infekt ausgelösten „Überempfindlichkeit“ potenziell hilfreich sein, um den Patienten zu erklären, dass ein Hustenreiz auch ohne eine Erkrankung vorliegen kann und nicht „eingebildet“ ist. Bei nur geringer Beeinträchtigung durch die Symptomatik kann eine diesbezügliche Aufklärung unter Umständen ausreichend sein, sodass der Patient keine weitere Therapie wünscht.

Häufig ist ein persistierender Husten aber belastend und es besteht seitens der Patienten ein Therapiewunsch, aufgrund dessen der Hausarzt oder Pneumologe aufgesucht wird. Da alle aktuell bestehenden Therapieoptionen nur in Studien mit kleinen Fallzahlen untersucht wurden und zum Teil relevante Nebenwirkungen aufweisen, kommt der Beratung und einer gemeinsamen Entscheidungsfindung eine große Rolle zu.

Als nichtmedikamentöse Therapieansätze wurden physiotherapeutische und logopädische Behandlungskonzepte untersucht, die den vermehrten Hustenreiz reduzieren sollen.

Eine logopädische Behandlung zur Hustenunterdrückung wurde bei 87 Patienten in einer einfach verblindeten Studie untersucht. Als Placebo-Intervention diente eine Beratung zur gesunden Lebensführung. Beide Behandlungen beinhalteten vier Termine à 30 Minuten. Hustensymptome gingen in der Logopädiegruppe signifikant stärker zurück als in der Kontrollgruppe. Allerdings wurden die Symptome nur bei Behandlungsende und nicht im weiteren Verlauf erfasst (23).

Eine physiotherapeutische Behandlung zur Hustenunterdrückung wurde in einer Beobachtungsstudie mit 23 Patienten mit refraktärem Husten untersucht. Im Rahmen von bis zu drei Behandlungsterminen wurden die Patienten beraten, Methoden zur Hustenunterdrückung vermittelt und Atemtechniken geübt, die die oberen Atemwege weniger reizen. Hustensymptome gingen nach der Behandlung zurück und die Lebensqualität verbesserte sich. Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe kann aber der Placebo-Effekt nicht quantifiziert werden (24).

Die Evidenzlage zu nichtmedikamentösen Therapieansätzen ist damit – wie häufig für diese Behandlungsformen – begrenzt. Die Therapie selbst zeichnet sich jedoch durch einen überschaubaren Aufwand mit nur wenigen Behandlungen bei oft langjährig bestehendem Leiden und durch das Fehlen von Medikamentennebenwirkungen aus.

In der Praxis ist eine Verordnung von Logopädie im Heilmittelkatalog für Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie für Hustenreiz und Räuspern im Rahmen von funktionellen Stimmstörungen (Indikationsgruppe ST2) möglich. In der Stimmtherapie wird z. B. in den Bereichen Stimmhygiene, Tonusregulation, Atmung, Phonation, Artikulation u. v. a. gearbeitet (25). Die Patienten erlernen dabei einen physiologischen Umgang mit allen an der Stimmgebung beteiligten Faktoren (26). Ganzkörperliche Tonusregulation, die Umstellung zu einer physiologischen Sprechatmung, weichere Stimmeinsätze, ein leiseres Sprechen und atemangepasste Sprechphrasen führen zu einer Reduktion dieser subjektiven Symptome und einer Optimierung der physiologischen Stimmbildung. In der stimmhygienisch-logopädischen Beratung erlernen die Patienten mit chronischem Husten u. a. auch

ein angepasstes Hustenverhalten mit weniger Druck (27). Logopäden, die sich auf Stimmtherapie spezialisiert haben, sind für eine solche Therapie am besten ausgebildet.

Der Heilmittelkatalog zur Verordnung von Physiotherapie sieht für Atemwegserkrankungen mit dem Leitsymptom Dyspnoe eine Atemtherapie (Indikationsgruppe AT1a/AT2a) vor. Hier wird speziell auch das Therapieziel der verbesserten Hustentechnik genannt. Für das Symptom Husten (Indikationsgruppe AT1/AT2c) sind nur Bindegewebsmassage, Inhalationen und Wärmetherapie verordnungsfähig. Um zu gewährleisten, dass Physiotherapeuten mit den entsprechenden Therapieoptionen vertraut sind, ist es empfehlenswert, die Patienten einem Physiotherapeuten mit Schwerpunkt Atemphysiotherapie zuzuweisen (28).

Unabhängig von einer formalen Verordnung einer Heilmitteltherapie, können Elemente einer Therapie zur Hustenunterdrückung auch in der ambulanten ärztlichen Beratung vermittelt werden. Wichtige Aspekte sind dabei z. B. die Aufklärung dahingehend, dass ein unproduktiver, chronischer Husten physiologisch unnötig ist und weiteren Hustenreiz verursacht. Trigger für Husten wie trockene Luft, Rauch oder andere Reizstoffe sollten gemieden werden, bei Hustenreiz kann frühzeitig mittels Maßnahmen wie forciertem Schlucken, Ablenkung, Bonbons oder Kaugummis sinnvoll gegengesteuert werden. Eine Atmung durch die Nase, ausreichendes Trinken sowie Inhalieren vermindern die Austrocknung der Atemwege und können helfen, den Husten zu reduzieren (23;24).

Medikamentöse Therapieoptionen

Gabapentin, Pregabalin, Morphin und Amitriptylin wurden in randomisierten Studien mit kleinen Fallzahlen und unterschiedlicher methodischer Qualität untersucht (29–32). Zur Therapie mit Baclofen und Ipratropiumbromid existieren nur Case Reports bzw. eine kleine Cross-over-Studie (33;34). Der häufigste Endpunkt der Studien ist der Leicester Cough Questionnaire (35), eine klinisch relevante Veränderung wird bei einer Verbesserung um 1,3 Punkte angenommen (36). Tabelle 3 fasst die in den Studien berichteten Therapieeffekte zusammen. Diesen noch unsicher belegten Wirkungen stehen, insbesondere bei den etwas besser untersuchten Substanzen Gabapentin, Pregabalin und Morphin, häufige Nebenwirkungen entgegen.

In der Praxis ist keines der genannten Medikamente (Gabapentin, Pregabalin, Morphin und Amitriptylin) zur Behandlung eines chronischen oder refraktären Hustens zugelassen. Codein und Noscapin sind für die Indikation Husten verordnungsfähig, diese Substanzen wurden jedoch für den refraktären Husten nicht untersucht. Alle anderen Medikamente müssen für einen Therapieversuch off-label mit einer entsprechenden Aufklärung des Patienten verordnet werden.

Zusammenfassung

Die medikamentösen Therapieoptionen beim refraktären Husten zeichnen sich also insgesamt durch eine noch unzureichende Datenlage, häufige Nebenwirkungen und eine Off-Label-Verordnung der Substanzen aus. Bei starker Beeinträchtigung des Patienten und entsprechendem Therapiewunsch kann aber ein Therapieversuch erfolgen. Nach der momentanen Studienlage ist unklar, ob die Medikamente nur solange wirken, wie sie eingenommen werden, sodass bei Ansprechen eine Dauertherapie nötig würde, oder ob nach

Tabelle 3: Medikamentöse Therapie des refraktären Hustens

Autor, Jahr	Untersuchtes Medikament und Dosis, ggf. Kontrolle	Patientenzahl	Studien-design	Endpunkte	Ergebnis	Nebenwirkungen
Ryan et al. 2012 (31)	Gabapentin auf- titiert bis maximal 1800 mg/d vs. Pla- cebo	62	RCT (randomised controlled trial)	Leicester Cough Questionnaire	LCQ Differenz (prä/post) Placebo: +1,1; Gabapentin: +2,5; NNT 3,58	Nebenwirkungen bei 30 % der Patienten
Vertigan et al. 2016 (32)	Logopädie + Pre- gabalin 300 mg vs. Logopädie + Pla- cebo	40	RCT	Leicester Cough Questionnaire, cough severity mittels VAS u. a.	LQC Differenz: Logopädie + Placebo: +3,3 Logopädie + Pregabalin: +6,6	Schwindel (45 %), kognitive Einschrän- kungen (25 %), Sehstörungen (30 %) und Gewichtszunahme (25 %) häufiger als un- ter Placebo
Jeyakumar et al. 2006 (29)	Amitriptylin 10 mg abends vs. Codein/Guaifene- sin 10 ml alle 6 Stunden	28	RCT	subjektives Ansprechen	subjektives An- sprechen bei 13 von 15 Patienten unter Amitriptylin und bei 1 von 13 Patienten unter Codein/Guaifene- sin	Nebenwirkungen nicht berichtet
Morice et al. 2007 (30)	Morphin 5 mg 2 x/d vs. Placebo, Erhöhung auf 10 mg möglich	27	RCT	Leicester Cough Questionnaire, Symptomtage- buch u. a.	LCQ Differenz Morphin +3,2; Placebo: nicht berichtet	Benommenheit (30 %), Obstipation (40 %)
Holmes et al. 1992 (34)	Ipratropium 320 µg vs. Placebo	14	Cross-over- Studie	subjektives Ansprechen	subjektives An- sprechen bei 12 Patienten unter Ipratropium, bei 5 Patienten kom- plette Beschwer- defreiheit	Nebenwirkungen nicht berichtet
Dicpinigaitis & Rauf 1998 (33)	Baclofen	2	Case Report	Hustenschwelle, Messung mit Capsaicin	Hustenschwelle mit Baclofen er- höht	Patienten geben keine Nebenwirkungen an

einer gewissen Einnahmedauer ein anhaltender Effekt vorliegt. In der Studie von Ryan et al. zu Gabapentin hielt die Symptombesserung nach Absetzen des Medikaments nicht an, in der Studie von Vertigan et al., in der Pregabalin zusätzlich zu einer logopädischen Behandlung eingenommen wurde, zeigte sich eine anhaltende Besserung auch nach Absetzen der Medikation (31;32).

Die nichtmedikamentösen Therapieansätze zeichnen sich durch einen überschaubaren Aufwand mit wenigen Therapiesitzungen und fehlende Medikamentennebenwirkungen aus. Die Studie zur Physiotherapie wurde nicht verblindet, die Studien zur logopädischen Therapie alle am gleichen Krankenhaus mit einem dort entwickelten Programm durchgeführt. Es wäre wünschenswert, die mögliche Umsetzung und Effekte in kontrollierten Studien in einer breiteren Versorgung zu untersuchen, da eine überschaubare, nichtmedikamentöse Intervention eine vielversprechende Behandlungsoption darstellen kann.

Solange keine weitere Evidenz vorliegt, können keine festen Empfehlungen zur Therapie eines refraktären Hustens ausgesprochen werden. Den Hinweisen auf eine mögliche Wirksamkeit stehen insbesondere bei den medikamentösen Therapieoptionen die Risiken einer nebenwirkungsreichen pharmakologischen Dauertherapie entgegen. Eine Beratung zum Krankheitsbild, zur Unsicherheit des Nutzens möglicher Therapieoptionen und deren Nebenwirkungen sollte erfolgen, um bei entsprechendem Therapiewunsch gemeinsam mit dem Patienten die Entscheidung für einen Behandlungsansatz zu treffen.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von beiden Autoren verneint.

Fazit für die Praxis

- Eine strukturierte, am klinischen Bild und an Häufigkeiten orientierte Abklärung eines chronischen Hustens ist notwendig.
- Logopädische und physiotherapeutische Behandlungsansätze zur Hustenunterdrückung scheinen in Studien erfolgversprechend, sind aber in der Regelversorgung nicht untersucht.
- Die medikamentöse Therapie mit Gabapentin, Pregabalin, Amitriptylin oder Morphin wurde in Studien mit kleinen Fallzahlen untersucht. Eine Dauertherapie scheint für einen anhaltenden Therapieerfolg möglicherweise notwendig zu sein. Bei allen Medikamenten sind Nebenwirkungen häufig und sie müssen off-label verordnet werden.
- Eine Therapieentscheidung sollte im Einzelfall gemeinsam mit dem Patienten unter Abwägung des möglichen Nutzens und der Risiken getroffen werden.

Literatur

- 1 Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC et al.: Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129: 15-23S.
- 2 Kardos P, Berck H, Fuchs KH et al.: [Guidelines of the german respiratory society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough]. Pneumologie 2010; 64: 336-373.
- 3 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: Husten - DEGAM-Leitlinie Nr. 11: http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Langfassung_Leitlinie_Husten_2014_0323.pdf. Stand: Februar 2014, gültig bis 28. Februar 2018. Zuletzt geprüft: 3. August 2016.
- 4 Dalal B, Geraci SA: Office management of the patient with chronic cough. Am J Med 2011; 124: 206-209.
- 5 Chung KF, Pavord ID: Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. Lancet 2008; 371: 1364-1374.
- 6 Song WJ, Chang YS, Faruqi S et al.: The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2015; 45: 1479-1481.
- 7 Chamberlain SA, Garrod R, Douiri A et al.: The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. Lung 2015; 193: 401-408.
- 8 French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ: Impact of chronic cough on quality of life. Arch Intern Med 1998; 158: 1657-1661.
- 9 Morice AH, McGarvey L, Pavord I: Recommendations for the management of cough in adults. Thorax 2006; 61 Suppl 1: i1-24.
- 10 Dicipinigitis PV: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129: 169S-173S.
- 11 Benich JJ, III, Carek PJ: Evaluation of the patient with chronic cough. Am Fam Physician 2011; 84: 887-892.
- 12 Loughheed MD, Turcotte SE, Fisher T: Cough variant asthma: lessons learned from deep inspirations. Lung 2012; 190: 17-22.
- 13 Niimi A: Cough and Asthma. Curr Respir Med Rev 2011; 7: 47-54.
- 14 Jaspersen D, Micklefield GH, Vogelmeier C, Becker HF: [Reflux-associated respiratory tract diseases: asthma, chronic cough, sleep apnea. Epidemiology, diagnosis and therapy]. Internist (Berl) 2003; 44: 58-62.
- 15 Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J et al.: Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2011; Issue 1: CD004823.

(Zitate 16–36 siehe folgende Seite.)

Dr. med. Sabine Gehrke-Beck, Berlin
sabine.gehrke-beck@charite.de

Dr. med. Felix Holzinger MPH, Berlin
felix.holzinger@charite.de

- 16 Irwin RS: Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 80S-94S.
- 17 Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ: Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1017-1023.
- 18 Pratter MR: Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 63S-71S.
- 19 Chung KF: Chronic 'cough hypersensitivity syndrome': a more precise label for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 267-271.
- 20 Gibson PG, Vertigan AE: Management of chronic refractory cough. *BMJ* 2015; 351: h5590.
- 21 Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB: Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 414-422.
- 22 Dicipinigitis PV, Rhoton WA, Bhat R, Negassa A: Investigation of the urge-to-cough sensation in healthy volunteers. *Respirology* 2012; 17: 337-341.
- 23 Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL: Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006; 61: 1065-1069.
- 24 Patel AS, Watkin G, Willig B et al.: Improvement in health status following cough-suppression physiotherapy for patients with chronic cough. *Chron Respir Dis* 2011; 8: 253-258.
- 25 Hammer SS: Thiel M, Frauer C (Hrsg.): *Stimmtherapie mit Erwachsenen: Was Stimmtherapeuten wissen sollten (Praxiswissen Logopädie)*. 5. Aufl.; Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2012.
- 26 Thyme-Frokjaer K, Frokjaer-Jensen B: *Die Akzentmethode: Theorie und Praxis*. 4. Aufl.; Idstein: Schulz-Kirchner Verlag, 2014.
- 27 Stier K-H: *Deutscher Berufsverband für Logopädie, Stimmtherapie*, SRH-Gesundheitshochschule. Persönliche Mitteilung 2016.
- 28 Pfeiffer-Kascha D: *Deutscher Verband für Physiotherapie, AG Atemtherapie*. Persönliche Mitteilung 2016.
- 29 Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M: Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *Laryngoscope* 2006; 116: 2108-2112.
- 30 Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA et al.: Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 312-315.
- 31 Ryan NM, Birring SS, Gibson PG: Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1583-1589.
- 32 Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM et al.: Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest* 2016; 149: 639-648.
- 33 Dicipinigitis PV, Rauf K: Treatment of chronic, refractory cough with baclofen. *Respiration* 1998; 65: 86-88.
- 34 Holmes PW, Barter CE, Pierce RJ: Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection. *Respir Med* 1992; 86: 425-429.
- 35 Birring SS, Prudon B, Carr AJ et al.: Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003; 58: 339-343.
- 36 Raj AA, Pavord DI, Birring SS: Clinical cough IV: what is the minimal important difference for the Leicester Cough Questionnaire? *Handb Exp Pharmacol* 2009; 311-320.

Der bundeseinheitliche Medikationsplan

Zusammenfassung

Seit dem 1. Oktober 2016 haben Patienten im Zuge des E-Health-Gesetzes Anspruch auf Erstellung eines sogenannten bundeseinheitlichen Medikationsplans durch ihren Vertragsarzt. Er soll als Maßnahme einer verbesserten Arzneimitteltherapiesicherheit Patienten bei der korrekten Einnahme von mindestens drei verordneten Arzneimitteln unterstützen. Nachdem die Voraussetzungen für die Medikationsplanumsetzung durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und den Spitzenverband Bund der Krankenkassen geregelt wurden, konkretisierten die KBV, Bundesärztekammer und der Deutsche Apothekerverband die Rahmenbedingungen sowie Inhalte des Medikationsplans. Das Ergebnis ist eine dreiseitige Vereinbarung mit einer technischen Anlage, die Herstellern von Praxisverwaltungssystemen und Apothekenverwaltungssystemen gleichermaßen als Grundlage für die Entwicklung der entsprechenden Softwarefunktionen dient. In Zukunft sollen weitere Strukturen für eine einrichtungsübergreifende elektronische Verarbeitbarkeit der Daten des Medikationsplans geschaffen werden. Bis 2018 soll die vollständige Digitalisierung durch Speicherung der Medikationsplandaten auf der elektronischen Gesundheitskarte realisiert werden.

Schwenzer, S.

Abstract

Since October 1st, 2016, patients are entitled to a so-called nationwide medication plan as part of the e-health legislation, provided and updated by their general practitioner. As a measure of improved pharmacotherapy safety the medication plan is supposed to support patients in the correct intake of at least three concomitantly prescribed drugs. After defining the requirements for the medication plan's implementation by the Federal Association for Statutory Health Insurance Physicians (KBV) and the Federal Association of Statutory Health Insurance Funds, the KBV, the German Medical Association and the German Association of Pharmacists established the framework conditions and the content of the medication plan. The result is a tripartite agreement with an annex including technical requirements that equally serves manufacturers of practice management systems and pharmacy management systems as a basis for the development of appropriate software features for creating and updating the medication plan. In the future, additional structures for cross-institutional electronic processing of the data of the medication plan will be created. By 2018, full digitization will be implemented by storing the medication plan data on the electronic health card.

Patienten haben seit dem 1. Oktober 2016 Anspruch auf Erstellung und Aushändigung eines Medikationsplans in Papierform (SGB V § 31a). Der Weg zur Umsetzung dieses Anspruchs in Form eines bundeseinheitlichen Medikationsplans (BMP) war und ist mit vielen Stationen versehen. Er war zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Artikels noch nicht abgeschlossen und wird die Beteiligten zweifellos noch eine Weile in Bewegung halten, zumal eine Fortschreibung und Weiterentwicklung der Vorgaben für den BMP insbesondere mit Blick auf die weitere Digitalisierung des Gesundheitswesens gesetzlich vorgesehen ist.

Gesetzliche Grundlage

Mit dem E-Health-Gesetz wurde im Dezember 2015 ein neuer Paragraph 31a in das fünfte Sozialgesetzbuch aufgenommen. Dieser sieht vor, dass Patienten ab dem 1. Oktober 2016 Anspruch auf Erstellung eines Medikationsplans durch einen Vertragsarzt haben, und regelt in vielen Absätzen die Details dieses Medikationsplans und seiner Umsetzung durch die Selbstverwaltung:

Der Anspruch gilt für Patienten, die mindestens drei verordnete Arzneimittel gleichzeitig anwenden. Näheres zu den Voraussetzungen des Anspruchs sollten die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) im Bundesmantelvertrag bis zum 30. Juni 2016 regeln. Die Erstellung erfolgt in der Regel durch den Hausarzt. In Fällen, in denen der Patient keinen Hausarzt für die Koordination seiner diagnostischen und therapeutischen Leistungen in Anspruch nimmt, kann die Erstellung auch durch einen Facharzt erfolgen, der diese Rolle einnimmt. Dies kann beispielsweise bei Dialysepatienten der Nephrologe sein.

Der Medikationsplan soll einheitlich standardisiert sein. Inhalt, Struktur, Vorgaben zur Erstellung und Aktualisierung sowie ein Verfahren zur Fortschreibung des Plans waren durch KBV, Bundesärztekammer (BÄK) und Deutschen Apothekerverband (DAV) bis zum 30. April 2016 in einer dreiseitigen Vereinbarung festzulegen. Dabei sollten die Vorarbeiten des Aktionsplans Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) des Bundesgesundheitsministeriums berücksichtigt und der Sachverstand der Arzneimittelkommissionen der Ärzte (AkdÄ) sowie der Apotheker (AMK) einbezogen werden.

Aktualisierungen des Medikationsplans sind durch den erstellenden Arzt durchzuführen. Auf Wunsch des Patienten haben auch Apotheken den Plan bei der Abgabe von Arzneimitteln zu aktualisieren. Dies kann zum Beispiel eine Änderung des Handelsnamens aufgrund von Rabattverträgen oder das Hinzufügen einer Selbstmedikation sein. Auch mitbehandelnde Fachärzte und Krankenhäuser können den Plan aktualisieren.

Für die Erstellung und Aktualisierung des Plans erhalten Ärzte eine Vergütung. Details der Vergütung sollten bis zum 30. Juni 2016 mit Wirkung zum 1. Oktober 2016 zwischen KBV und GKV-SV vereinbart werden. Das E-Health-Gesetz sieht zudem vor, den Medikationsplan spätestens ab dem 1. Januar 2018 auf der elektronischen Gesundheitskarte (eGK) zu speichern. Die gematik muss hierfür bis zum 31. Dezember 2017 die entsprechenden Voraussetzungen geschaffen haben. Ab dem 1. Januar 2019 müssen dann alle Vertragsärzte und Apotheken in der Lage sein, einen mittels der eGK gespeicherten Medikationsplan zu aktualisieren.

Wie kommt ein Papierplan in ein Gesetz zur Digitalisierung des Gesundheitswesens?

Verwunderung und gelegentlich auch Spott erntete die Tatsache, dass der Medikationsplan zunächst in Papierform in einem Gesetz verankert wurde, welches sich eigentlich die Digitalisierung des Gesundheitswesens zum Ziel gesetzt hatte. Bei näherem Hinsehen jedoch ist diese zunächst merkwürdig erscheinende Tatsache gar nicht so abwegig. Zunächst einmal ist es einleuchtend, dass Patienten noch auf längere Zeit ihre Medikationspläne in Papierform ausgehändigt bekommen möchten, um sie zu lesen und beispielsweise in der Küche an den Kühlschrank zu hängen. Fast ebenso wichtig ist aber die Tatsache, dass durch die konkrete Vorgabe eines Medikationsplans in Papierform auch die Strukturierung der dahinterliegenden Daten sinnvoll bestimmt werden kann, ohne dass dabei Anforderungen formuliert werden, die zwar in der elektronischen Welt machbar wären, aber für die praktische Umsetzung am Ende keine oder nur eine geringe Relevanz haben.

Es erweist sich durchaus als zielführend, zunächst den Anspruch des Versicherten auf eine Leistung (hier Papierausdruck) zu formulieren und die sich daraus ableitende elektronische Speicherung der Medikationsplandaten dann sukzessive umzusetzen. So ermöglicht diese Vorgehensweise nicht nur ein schrittweises Lernen der Beteiligten und ein Anpassen der Systeme und Prozesse, sondern verhindert auch, dass durch überzogene Erwartungen an eine vollständige Digitalisierung der Umbruch unnötig verzögert wird oder gar scheitert.

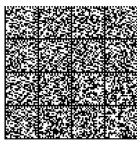
Dreiseitige Vereinbarung über einen bundeseinheitlichen Medikationsplan

Die dreiseitige Vereinbarung zwischen KBV, BÄK und DAV regelt im Wesentlichen die bei Erstellung und Aktualisierung zu beachtenden Rahmenbedingungen sowie die Inhalte und Struktur des Medikationsplans. Klargestellt wird, dass der Medikationsplan ein Dokument für den Patienten ist, keine Medikationshistorie umfasst und auch nicht die Medikationsdokumentation im Rahmen einer Patientenakte oder eines Entlassmanagements ersetzt. Da Vollständigkeit und Aktualität aufgrund der zugrunde liegenden Prozesse nicht garantiert werden können, trägt der Plan einen entsprechenden Hinweis. So ist es beispielsweise möglich, dass der Patient den Arzt bittet, bestimmte Medikamente nicht in den Plan aufzunehmen. Vollständigkeit und Aktualität hängen zudem davon ab, ob der Patient bei jedem Arztbesuch und Apothekeneinkauf den Plan vorlegt. Tut er dies nicht, kann es zu Lücken im Plan kommen, für die weder der Arzt noch die Apotheke verantwortlich zu machen sind.

In Bezug auf den Inhalt ist festgelegt, dass der Plan neben den relevanten Basisdaten zum Patienten und zum ausdrückenden Arzt oder Apotheker die verschreibungspflichtigen und nicht verschreibungspflichtigen, aber apothekenpflichtigen Arzneimittel, die dem Versicherten im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung verschrieben wurden, enthält. Zudem kann auch Selbstmedikation aufgenommen werden, wenn dies aus medizinischer oder pharmazeutischer Sicht notwendig erscheint. Damit soll vermieden werden, dass Ärzte oder Apotheker in die Pflicht kommen, ausnahmslos jede Selbstmedikation zu verzeichnen. Ebenfalls aufzunehmen sind Medizinprodukte, soweit diese für die Medikation relevant sind, sowie Hinweise zur Anwendung der Arzneimittel, insbesondere zur Dosierung.

Für die jeweilige Medikation sind Wirkstoff, Wirkstärke und Darreichungsform sowie optional der Handelsname anzugeben. Dazu kommen die Dosierungsanweisung, gegebenenfalls weitere Hinweise und der Behandlungsgrund in einer für den Patienten verständlichen Form.

Das vom Gesetzgeber geforderte einheitliche Aussehen des Plans ist vorgegeben und bietet dem Patienten alle notwendigen Informationen in einer stets wiedererkennbaren Form (Abbildung 1).

Medikationsplan		für: Jürgen Wernersen		geb. am: 24.03.1940			
Seite 1 von 1		ausgedruckt von:		ausgedruckt am: 15.07.2016			
		Praxis Dr. Michael Müller Schloßstr. 22, 10555 Berlin Tel.: 030-1234567 E-Mail: dr.mueller@kbv-net.de					

Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form	geplant	eingetragen	geändert	zur	Einheit	Hinweise	Grund
Metoprololsuccinat	Metoprololsuccinat 1A Pharma 95 mg retard	95 mg	RetTabl	1	0	0	0	Stück		Herz/Blutdruck
Ramipril	Ramipril-ratiopharm 5mg	5 mg	Tabl	1	0	0	0	Stück		Blutdruck
Insulin aspart	NovoRapid Penfill	100 E/ml	Amp	20	0	20	0	IE	Wechseln der Injektionsstellen, unmittelbar vor einer Mahlzeit spritzen	Diabetes
Simvastatin	Simva-Aristo 40mg	40 mg	Tabl	0	0	1	0	Stück		Blutfette

zu besonderen Zeiten anzuwendende Medikamente

Fentanyl	Fentanyl Abz 75 µg/h Matrixpflaster	0,075 mg/h	Pflaster	alle drei Tage	1			Stück	auf wechselnde Stellen aufkleben	Schmerzen
----------	-------------------------------------	------------	----------	----------------	---	--	--	-------	----------------------------------	-----------

Selbstmedikation

Johanniskraut	Laif 900 Balance	900 mg	Tabl	1	0	0	0	Stück		Stimmung
---------------	------------------	--------	------	---	---	---	---	-------	--	----------

Abbildung 1: Muster eines Medikationsplans

(Quelle: http://www.kbv.de/media/sp/Medikationsplan_Beispiel.pdf)

Technische Spezifikation des bundeseinheitlichen Medikationsplans

Die vom Gesetzgeber geforderte Einheitlichkeit des Plans soll auch durch die verschiedenen Softwaresysteme von Ärzten und Apothekern gewährleistet werden. Zugleich soll der Aufwand für die Erstellung und Aktualisierung bei den beteiligten Heilberuflern möglichst minimiert werden und insbesondere eine Übernahme von Daten aus der vorhandenen Patientendokumentation und der Rezeptschreibung möglich sein. Um die Umsetzung dieser Anforderungen sicherzustellen, haben die Vertragspartner der Vereinbarung eine technische Anlage (Anlage 3) hinzugefügt, die diese Vorgaben detailliert für die Umsetzung in der Software aufbereitet.

Wesentliche Vorarbeiten für eine solche Spezifikation waren bereits unter Federführung der AkdÄ von der für den Aktionsplan zuständigen Koordinierungsgruppe erbracht worden (1;2). In diesem Kontext wurden auch erste Modelle für eine elektronische Repräsentation der Medikationsplandaten entwickelt und verschiedene Projekte und Untersuchungen zur Evaluation des Plans initiiert (3;4). Erste Ergebnisse dieser Untersuchungen, etwa die von der ABDA durchgeführte Studie zur Lesbarkeit (5) konnten nun in die Spezifikation des BMP einfließen.

Auch nach dem Willen des Gesetzgebers sollten diese Vorarbeiten aus dem Aktionsplan bei der Erarbeitung der Vereinbarungsinhalte für den BMP berücksichtigt werden. Die Partner der Vereinbarung haben sich daher – nicht zuletzt unter den Bedingungen des sehr eng gesteckten Zeitplans – dafür entschieden, die vorhandene Spezifikation 2.0 (korrigierte Fassung) einschließlich der dort beschriebenen Inhalte, Strukturen und des Verfahrens zur Aktualisierung des Plans mit Hilfe eines Barcodes weitestgehend zu übernehmen. Mit der entsprechenden Erarbeitung der Details und der technischen Anlagen der dreiseitigen Vereinbarung haben KBV, BÄK und DAV eine gemeinsame Arbeitsgruppe (AG BMP) betraut. Erste Aufgabe der AG BMP war es, die zuvor erarbeitete Spezifikation unter Berücksichtigung der neuen gesetzlichen Rahmenbedingungen zu überarbeiten.

Ziel der Vertragspartner war es, bei der technischen Umsetzung eine frühzeitige Beteiligung der Softwareindustrie zu gewährleisten. Daher wurden bereits ab Dezember 2015 auch unter Beteiligung der gematik Gespräche mit den relevanten Herstellerverbänden bvitg (Bundesverband Gesundheits-IT) und ADAS (Bundesverband Deutscher Apothe-

kensoftwarehäuser) sowie den Vertretern von HL7 (Health Level 7) geführt. Auch mit den Anbietern von Arzneimitteldatenbanken gab es einen regelmäßigen Austausch. Insbesondere durch die Beteiligung der Industrieverbände konnte dabei erreicht werden, dass die für die Erzeugung des Barcodes auf dem BMP notwendigen Daten einem internationalen Standard entsprechen. Diese erstmalige Verwendung eines internationalen Standards in einem E-Health-Projekt mit der Bedeutung und der Tragweite des BMP kann dabei durchaus als Erfolg einer konstruktiven Zusammenarbeit der beteiligten Organisationen und wichtiger Effekt der Umsetzung des E-Health-Gesetzes verbucht werden. Wichtig war dabei, dass die Definition der fachlichen Inhalte nicht durch technische Standards eingeschränkt wird und die Hoheit der Vertragspartner über die Spezifikation des BMP in allen Punkten erhalten bleibt.

Die Gespräche mit den Arzneimitteldatenbank-Herstellern verliefen ebenfalls konstruktiv, zeigten aber auch, dass gerade im Bereich der für einen einheitlichen Medikationsplan notwendigen Basisdaten noch wichtige Schritte (6) – auch durch den Gesetzgeber – zu gehen sind. So fehlt es derzeit noch an einheitlichen, patientengeeigneten Bezeichnungen der Wirkstoffe und Wirkstärken in den Arzneimitteldatenbanken. Hier könnte der Gesetzgeber beispielsweise durch eine Verpflichtung der Hersteller zur Bereitstellung dieser Daten helfen, den Medikationsplan weiterzuentwickeln.

Auch mit Vertretern des Deutschen Blinden- und Sehbehindertenverbands (DBSV) wurde im Rahmen der Erarbeitung der Spezifikation frühzeitig Kontakt aufgenommen, da die besonderen Belange dieser Patientengruppe vom Gesetzgeber ausdrücklich betont wurden. Dabei wurden konstruktive Anregungen aufgenommen, die jedoch aus zeitlichen Gründen nicht alle in der ersten Version der Vereinbarung und ihren Anlagen Berücksichtigung finden konnten. Von Seiten des DBSV wurde insbesondere das Potenzial des in der Spezifikation vorgesehenen Barcodes gesehen, etwa für spezielle Apps, die blinde und sehbehinderte Patienten beim Lesen der Inhalte des Medikationsplans unterstützen könnten.

Das Ergebnis der intensiven Verhandlungen und Gespräche war eine fristgemäß fertiggestellte dreiseitige Vereinbarung mit einer technischen Anlage, die Herstellern von Praxisverwaltungssystemen (PVS) und Apothekenverwaltungssystemen (AVS) gleichermaßen als Grundlage für die Entwicklung der entsprechenden Softwarefunktionen zur Erstellung und Aktualisierung eines Medikationsplans nach § 31a SGB V dient. Selbstverständlich können auch Hersteller von Krankenhausinformationssystemen (KIS) die Spezifikation nutzen, wenngleich Krankenhäuser bislang nicht verpflichtet sind, Pläne zu erstellen oder zu aktualisieren. Der auf dem BMP vorgesehene Barcode bietet dabei gleich mehrere Vorteile. So kann durch das Einlesen des Barcodes der Inhalt eines Plans leicht erfasst werden und steht so zur Aktualisierung im System zur Verfügung. Dadurch kann anschließend ein erneuter Ausdruck des aktualisierten Plans erfolgen, wodurch handschriftliche Korrekturen und Ergänzungen vermieden werden. Auch kann der Barcode im Krankenhaus im Rahmen der Medikationsanamnese genutzt werden und verkürzt dadurch signifikant den Aufwand bei der Erfassung der aktuellen Medikation. Schließlich profitieren auch Patienten vom Barcode, indem zum Beispiel mit Hilfe geeigneter Apps der Barcode per Smartphone abgescannt werden kann und die Daten in elektronische Medikationspläne mit Erinnerungsfunktion eingelesen werden.

Wie geht es weiter?

Auf die Ärzteschaft kommt im Rahmen der Einführung des einheitlichen Medikationsplans nach § 31a SGB V eine Reihe von Aufgaben und Herausforderungen zu. Dabei wäre die Annahme, der erstellende Arzt könne einfach auf seine vorhandene Dokumentation zurückgreifen und damit den Medikationsplan mit wenigen Mausklicks erstellen, mit Sicherheit zu optimistisch. Unter anderem muss die Erfassung der für den Medikationsplan relevanten Informationen im Gegensatz zur bisherigen Dokumentation zukünftig in strukturierter Form erfolgen. Dies betrifft insbesondere auch die Verordnungen mitbehandelnder Ärzte und die Selbstmedikation. Wo früher ein einfacher Vermerk in der Akte ausreichte, muss nun ein Eintrag erzeugt werden, in dem zum Beispiel die Dosierungsanweisung des mitbehandelnden Kollegen oder der Selbstmedikation detailliert zu erfassen sind. Das erfordert in der Regel zusätzlichen Aufwand im Gespräch mit dem Patienten und für Rückfragen bei den Kollegen – es sei denn, die Aktualisierung erfolgt jeweils elektronisch unterstützt bereits durch den mitbehandelnden Arzt oder den Apotheker. Dazu sind diese aber nach dem Gesetz bisher nicht ausdrücklich verpflichtet.

Sicherlich wird es also noch einige Zeit dauern, bis sich die entsprechenden Prozesse im Praxisalltag etabliert haben. Die KBV unterstützt dies mit verschiedenen Informationsmaterialien, unter anderem mit einer eigenen Webseite zum Medikationsplan (siehe Abbildung 2). Wichtig für den erfolgreichen Roll-out des BMP ist aber auch eine möglichst optimale Integration der Medikationsplansoftware in die bestehenden Prozesse wie Arzneimittelverordnung und -anamnese. Die Möglichkeit zur Nutzung eines Barcodes für die einfache Erfassung und Aktualisierung von Medikationsplänen gehört ebenso dazu

aktualisiert am 22.11.2016

SERVICE FÜR DIE PRAXIS

ABRECHNUNG

VERORDNUNGEN

Arzneimittel

- Frühe Nutzenbewertung
- Arzneimittel-Richtlinie
- **Therapiesicherheit**
- Verordnungssteuerung
- Wirkstoff AKTUELL

Heilmittel

Hilfsmittel

Arbeitsunfähigkeit

Rehabilitation

Häusliche Krankenpflege

Krankentransport

Soziotherapie

Spezialisierte ambulante Palliativversorgung

Krankenhausteilstelle

FORMULARE

AMBULANTE LEISTUNGEN

PRAXISFÜHRUNG

PRAXIS-IT

QUALITÄT

MEDIKATIONSPLAN

Patienten haben seit 1. Oktober 2016 Anspruch auf einen sogenannten bundeseinheitlichen Medikationsplan, wenn sie mindestens drei zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnete, systemisch wirkende Medikamente gleichzeitig einnehmen beziehungsweise anwenden. Die Anwendung muss dauerhaft – über einen Zeitraum von mindestens 28 Tagen – vorgesehen sein.

Antworten auf die häufigsten Fragen der Ärzte zum Medikationsplan

Die Einführung eines bundeseinheitlichen Medikationsplans hatte der Bundestag mit dem E-Health-Gesetz beschlossen. Ziel ist es, den Patienten mit dem Medikationsplan bei der richtigen Einnahme seiner Medikamente zu unterstützen.

Zunächst gibt es den Plan nur auf Papier. Ab 2018 soll der Medikationsplan auf der elektronischen Gesundheitskarte gespeichert werden können. Die elektronische Speicherung der Medikationsdaten ist für den Patienten freiwillig – Anspruch auf die Papierversion hat der Versicherte weiterhin.

Inhalte des Medikationsplans

Der Medikationsplan soll möglichst sämtliche verschreibungspflichtige Arzneimittel enthalten, die der Patient einnimmt, sowie Selbstmedikation. Dazu werden unter anderem der Wirkstoff, die Dosierung, der Einnahmegrund sowie sonstige Hinweise zur Einnahme aufgeführt.

Zusätzlich ist ein Barcode auf dem Papier-Medikationsplan aufgebracht. Er enthält die Information des Plans in digitaler Form und ermöglicht, dass dieser unabhängig von der jeweiligen Praxis- oder Apothekensoftware per Scanner eingelesen und aktualisiert werden kann. Auf diesem Weg ist eine unkompliziertere Aktualisierung in Praxen, Apotheken und auch in Krankenhäusern möglich.

VIDEO-TIPPS

DER BUNDESEINHEITLICHE MEDIKATIONSPLAN EINFACH ERKLÄRT

HONORARVERHANDLUNGEN AUF BUNDESEBENE ABGESCHLOSSEN

Abbildung 2: KBV Service für die Praxis: Medikationsplan

(Quelle: <http://www.kbv.de/html/medikationsplan.php>)

wie eine zentrale und einheitliche Dokumentation der Arzneimitteldaten. Aus Sicht der KBV war es daher besonders wichtig, dass mit der Einführung des Anspruchs auf den Medikationsplan nach § 31a SGB V auch ein geeignetes Zertifizierungsverfahren zur Verfügung steht, welches sicherstellt, dass die für die Erstellung und Aktualisierung notwendigen Funktionen in der Arztsoftware enthalten sind. Der Gesetzgeber hat im E-Health-Gesetz diese Funktionalität für die Verordnungssoftware von Ärzten verpflichtend gemacht (§ 73 Abs. 8 SGB V), sodass die KBV dies nun auch im Rahmen der Zertifizierung von Verordnungssoftware prüfen und sicherstellen kann. Mit Beginn des Anspruchs der Patienten sollte daher jeder PVS-Anbieter ein entsprechendes Modul entwickelt oder integriert haben. Für Apothekensoftware gibt es leider kein vergleichbares, gesetzlich verbindliches Zertifizierungsverfahren, sodass mit Einführung des Medikationsplans noch nicht sichergestellt ist, dass alle Apothekensysteme geeignete Medikationsplanmodule enthalten. Folglich kann eine Aktualisierung in der Apotheke bis zur verbindlichen Einführung des Medikationsplans auf der eGK noch handschriftlich erfolgen.

Die Arbeit am BMP ist mit der einmaligen Veröffentlichung der Vereinbarung und ihrer Anlagen nicht abgeschlossen. Im Rahmen der Fortschreibung wird die Vereinbarung – insbesondere die technische Spezifikation – immer wieder neuen Erkenntnissen und Anforderungen anzupassen sein. Denn laut Gesetz muss die Vereinbarung zum Medikationsplan nicht nur Inhalt und Struktur eines einheitlich standardisierten Medikationsplans regeln und Vorgaben zur Erstellung und Aktualisierung machen. Sie muss auch so fortgeschrieben werden, dass die Daten in den Systemen der Vertragsärzte und Apotheken einheitlich abgebildet und zur Prüfung der AMTS genutzt werden können. Dabei sollen beispielsweise auch Codierungstabellen und Terminologien bestimmt werden, die geeignet sind, die relevanten Arzneimittelinformationen einheitlich darzustellen, um die Voraussetzungen für eine einrichtungsübergreifende elektronische Verarbeitbarkeit der Daten des Medikationsplans zu schaffen.

In diesem Kontext sind auch die bereits weiter oben angesprochenen Probleme mit der Bereitstellung einheitlicher Feldinhalte zu lösen. Insbesondere die Felder Wirkstärke und Wirkstoffbezeichnung sollten in allen Arzneimitteldatenbanken identisch und wenn möglich in einer für den Medikationsplan geeigneten, das heißt patientenverständlichen Form zur Verfügung stehen. Idealerweise sollte die Bezeichnung identisch sein mit den auf der Arzneimittelpackung aufgedruckten Texten, so dass der Patient einen deutlichen Wiedererkennungseffekt beim Abgleich von Plan und Arzneimittelpackung hat. Die Bereitstellung dieser Daten sollte idealerweise verbindlich durch die pharmazeutischen Unternehmer erfolgen. Hier sind zweifellos weitere Vorgaben des Gesetzgebers notwendig, um eine Einheitlichkeit und Verbindlichkeit dieser Daten sicherzustellen. Nicht zuletzt ist dies auch Voraussetzung für die erfolgreiche Umsetzung der Speicherung der Daten des BMP auf der eGK.

Unter dem Aspekt der Zielstellung des Plans als Informationsmedium für den Patienten sollte weiterhin geprüft werden, ob das Layout und die Struktur des Plans im Hinblick auf die Orientierung der Patienten verbessert werden können, und wie es möglich ist, ältere oder sehbehinderte Patienten durch die Gestaltung des Plans besser zu unterstützen. Der jüngst von der Bundesregierung verabschiedete vierte Aktionsplan zur Verbesserung der

Arzneimitteltherapiesicherheit 2016–2019 enthält dankenswerterweise gleich mehrere Maßnahmen, die diese Aspekte der Weiterentwicklung des BMP unterstützen (<http://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2016-2019/index.html>). Zwei dieser Maßnahmen sollen hier explizit erwähnt werden. Zum einen soll eine patientenorientierte Weiterentwicklung von Gestaltung und Layout des Plans stattfinden. Dafür sollen entsprechende Experten eingebunden werden, die mit geeigneten Methoden verschiedene Gestaltungsvarianten testen und aus den Ergebnissen Empfehlungen für eine Verbesserung der Gestaltung und damit der Orientierung der Patienten auf dem Medikationsplan erarbeiten. Eine weitere Maßnahme dient der Entwicklung einer App, mit deren Hilfe es blinden und sehbehinderten Patienten ermöglicht werden soll, den Medikationsplan über den Barcode einzuscannen und in einer für sie geeigneten Weise auszugeben.

Ausblick

Im Zuge der Etablierung des Medikationsplans als Anspruch des Versicherten wird eine Diskussion um die zukünftige Versorgung von multimorbiden Patienten mit Polymedikation unausweichlich. Denn alleine mit der Bereitstellung eines Medikationsplans wird die Versorgung dieser Patientengruppe noch nicht ausreichend verbessert. Daher gilt es, hierfür zusätzliche Maßnahmen zu etablieren. Dazu gehören eine elektronisch gestützte AMTS-Prüfung und ein darauf aufbauendes Medikationsmanagement. Dieses umfasst beispielsweise die Abstimmung mit Fachärzten und gegebenenfalls Apothekern sowie eine Priorisierung der medikamentösen Therapie unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen und geht damit weit über das übliche Prüfen und Abgleichen der Medikation hinaus.

Über entsprechende Modellvorhaben wurde bereits an anderer Stelle berichtet (7). Sie zeigen, dass ein relevanter Bedarf besteht und dass solche Maßnahmen sinnvoll sind. Die logische Konsequenz ist daher die gesetzliche Verankerung eines Anspruchs von Patienten mit Polymedikation – d. h. bei Dauertherapie mit fünf und mehr systemisch wirkenden Arzneistoffen – auf ein Medikationsmanagement. Der Gesetzgeber ist gefordert, die Voraussetzungen für ein solches Medikationsmanagement zu schaffen, indem gesetzliche Rahmenbedingungen für Mindeststandards und standardisierte Schnittstellen für AMTS-Prüfsoftware geschaffen werden. Des Weiteren müssen Vergütungsregelungen für Maßnahmen des Medikationsmanagements getroffen werden, die sowohl den hohen zeitlichen und organisatorischen Aufwand als auch die Anschaffungskosten entsprechender Softwarelösungen berücksichtigen.

Literatur

- 1 Aly A-F: Arzneimitteltherapiesicherheit: Medikationsplan für den Überblick. Dtsch Arztebl 2013; 110: A 751-752.
- 2 Aly A-F: Der einheitliche patientenbezogene Medikationsplan als Grundlage zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2015; 42: 116-121.
- 3 Hellmann G, Felberg M, Strunz AK: Bundes-Medikationsplan – ein Demonstrationsbeispiel. e-Health-Journal 2016; Heft 1: 14-15.
- 4 Maas R, Schächtele S, Schuster S et al.: MetropolMediplan 2016 – eine AMTS-Lösung zum digitalen Medikations- und Therapiedatenaustausch für Patienten, Ärzte und Apotheker. e-Health-Journal 2016; Heft 1: 19-25.
- 5 Botermann L, Monzel K, Krueger K et al.: Evaluating patients' comprehensibility of a standardized medication plan. Eur J Clin Pharmacol 2016; 72: 1229-1237.
- 6 Hellmann G: Chancen und Risiken von Arzneimittel-Datenbanken – Informationen im Medikationsplan. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2015; 42: 122-129.
- 7 Schwenzer S: AMTS mit ARMIN in Sachsen und Thüringen – mehr Arzneimitteltherapiesicherheit durch rationale und evidenzbasierte Arzneimitteltherapie und patientenindividuelles Medikationsmanagement. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2015; 42: 130-137.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Dr. phil. Stefan Schwenzer,
Berlin
Kassenärztliche Bundesvereinigung
sschwenzer@kbv.de

Therapie aktuell

Der Berg, der eine Maus gebar – Die Ergebnisse der HOPE-3-Studie

Zusammenfassung

In der HOPE-3-Studie wurden 12.507 Patienten mit mittlerem kardiovaskulären Risiko über 5,6 Jahre doppelblind und randomisiert entweder mit Rosuvastatin 10 mg oder Candesartan 16 mg/Hydrochlorothiazid (HCT) 12,5 mg oder Rosuvastatin plus Candesartan/HCT oder Placebo behandelt. Für die primären Endpunkte (kardiovaskulär) ergaben sich NNT (number needed to treat) zwischen 430 und 509 bezogen auf ein Jahr für den CSE-Hemmer, zwischen 400 und 467 für die kombinierte LDL- und Blutdrucksenkung. Das Ergebnis wurde wesentlich beeinflusst durch eine vordefinierte Untergruppe von Patienten mit einem Blutdruck von über 143,5 mmHg und jährlichen NNT zwischen 170 und 193 unter kombinierter Therapie.

Anlauf, M.

Abstract

In the HOPE-3 trial 12,507 patients with moderate cardiovascular risk were investigated for 5.6 years doubleblind and randomised either to rosuvastatin 10 mg or candesartan 16 mg/HCT 12.5 mg or rosuvastatin plus candesartan/HCT, or placebo. For the primary outcome (cardiovascular) a NNT (number needed to treat) between 430 and 509 was found for one year under CSE inhibition, between 400 und 467 under combined LDL and blood pressure lowering. The result was primarily driven by a predefined subgroup of patients with blood pressure values exceeding 143.5 mmHg and annual NNT between 170 and 193 under combined treatment.

Einleitung

Lang bewährte, gut verträgliche Arzneimittel, die erfolgreich gegen kardiovaskuläre Risikofaktoren eingesetzt werden, sind immer wieder Anlass zur Hoffnung, mit ihnen Herz-Kreislauf-Erkrankungen auch dann verhindern zu können, wenn die Ausprägung der Risikofaktoren kaum als krankhaft zu bezeichnen ist.

In einem ersten Untersuchungsprogramm der Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-Studiengruppe (1) wurde gezeigt, dass bei antihypertensiv gut eingestellten kardiovaskulären Hochrisikopatienten (Ausgangsblooddruck 139/79 mmHg) eine Zusatzbehandlung mit dem ACE-Hemmer Ramipril zu einer Abnahme von Herz-Kreislauf-Komplikationen führt. Vitamin E, dessen Wirkung gleichzeitig untersucht wurde, war dagegen erfolglos.

Enttäuschend war auch das Ergebnis eines zweiten (2) Untersuchungsprogramms (HOPE-2). Eine Senkung von Homocystein (Ausgangswert 12,2 µmol/l) durch Gabe von Folsäure, Vitamin B6 und B12 führte nicht zur Abnahme kardiovaskulärer Todesfälle, Herzinfarkte oder Schlaganfälle.

Im Mai dieses Jahres wurden nun die Ergebnisse einer dritten Studie (HOPE-3) publiziert. Sie untersucht die präventive Wirksamkeit von Rosuvastatin und Candesartan/Hydrochlorothiazid (HCT) allein oder in Kombination bei Patienten mit mittlerem kardiovaskulärem Risiko, bei denen nach geltenden Regeln weder eine Indikation noch eine Kontraindikation für die genannten Substanzen bestand (3-5).

Zu den Details

Randomisiert wurden 12.705 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren, einem mittleren kardiovaskulären Risiko und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, 54 % Männer (Alter ≥ 55 Jahre), 46 % Frauen (Alter ≥ 60 Jahre). Im Mittel betrugen die Blutdruckwerte bei Studienbeginn 138/82 mmHg, das LDL-Cholesterol 128 mg/dl.

In einem Zwei-mal-zwei-Faktoren-Design wurden vier etwa gleich große Therapiegruppen gebildet, die doppelblind entweder Rosuvastatin (10 mg) oder Candesartan + HCT (16 + 12,5 mg) oder beides bzw. Placebo erhielten und zwar zusätzlich zu einer in den meisten Fällen bereits bestehenden Therapie (Patientenzahlen siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Anzahl der Studienpatienten in den vier unterschiedlichen Therapiearmen

	Candesartan + HCT	Placebo	Summe
Rosuvastatin	3180	3181	6361
Placebo	3176	3168	6344
Summe	6356	6349	12705

Drei getrennte Publikationen dokumentieren die Vergleichsergebnisse für

- (I) Rosuvastatin vs. Placebo (3),
- (II) Candesartan + HCT vs. Placebo (4),
- (III) alle drei Wirkstoffe vs. Placebo (5).

Für die ersten beiden Vergleiche standen alle Patienten zur Verfügung, für den dritten mit insgesamt 6348 etwa jeder zweite. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 5,6 Jahre. Die Medikationsadhärenz lag bei 72–77 %.

Zwei Endpunktkonstellationen wurden als „coprimary“ definiert; der erste bestehend aus Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (CP-1-Ereignisse), der zweite umfasst neben den Ereignissen des erst genannten Endpunktes Wiederbelebung nach Herzstillstand, Herzinsuffizienz und Revaskularisationen (CP-2-Ereignisse).

Ergebnisse

Zu (I): Die LDL-C-Konzentration nahm im Vergleich zur Kontrollgruppe um 34,6 mg/dl (0,92 mmol/l) ab auf mittlere Werte unter 100 mg/dl. Auch ApoB und hsCRP sanken. Die HR (Hazard Ratio) für CP-1-Ereignisse betrug nur noch 0,76, für CP-2-Ereignisse 0,75, beide waren signifikant. Unter Rosuvastatin waren auch die insgesamt seltenen Myokardinfarkte (54 unter Rosuvastatin, 69 unter Placebo) und Schlaganfälle (70 unter Rosuvastatin, 99 unter Placebo) signifikant seltener. Signifikante Trends in Abhängigkeit von vordefinierten Subgruppen zeigten sich nicht. Numerisch auffällig sind besonders starke Effekte von Rosuvastatin bei den unteren (!) Terzilen der Patienten sowohl mit niedrigen LDL-C-Werten als auch mit niedrigen systolischen Blutdruckwerten.

Bei den unerwünschten Ereignissen waren Muskelschmerzen und -schwäche (5,0 % vs. 4,7 %) sowie Kataraktoperationen (3,8 % vs. 3,1 %) unter Rosuvastatin signifikant häufiger als unter Placebo; signifikant seltener (!) war das dauerhafte Absetzen der Therapie (23,7 % vs. 26,2 %).

Zu (II): Der Blutdruck sank unter Candesartan + HCT um 6 (systolisch) bzw. 3 (diastolisch) mmHg im Vergleich zur Kontrollgruppe. Abnahmen der CP-1-Ereignisse auf eine HR von 0,93 und der CP-2-Ereignisse auf eine HR von 0,95 waren jedoch nicht signifikant. Die größten Effekte zeigten sich beim Schlaganfall (75 unter Candesartan/HCT, 94 unter Placebo) aber auch hier trotz einer HR von 0,80 ohne Signifikanz. Lediglich bei jenem Drittel der Patienten mit einem systolischen Druck von über 143,5 mmHg (im Mittel 145,1 mmHg) – Subgruppen nach systolischer Blutdruckhöhe vordefiniert – sanken CP-2-Ereignisse signifikant auf eine HR von 0,76, die Schlaganfälle auf eine HR von 0,58. Dagegen erhöhte sich aber bei Patienten mit systolischen Ausgangswerten von unter 131,5 mmHg die HR für Schlaganfälle (nicht signifikant) auf 1,25.

Benommenheit und Schwindel („lightheadedness“) traten unter antihypertensiver Therapie signifikant häufiger auf (3,4 % vs. 2 %). Numerisch häufigere Synkopen, Nierenfunktionsstörungen und abnorme Kaliumwerte waren nicht signifikant.

Zu (III): Bei kombinierter Gabe von Candesartan + HCT und Rosuvastatin lagen die LDL-C-Werte um 33,7 mg/dl und die systolischen Blutdruckwerte um 6,2 mmHg niedriger als unter ausschließlicher Placebothherapie. Die Kombinationsbehandlung senkte die Komplikationsrate etwas mehr als unter (I) dargestellt und zwar CP-1-Ereignisse auf eine HR von 0,71, CP-2-Ereignisse auf 0,72, Myokardinfarkte auf 0,55, Schlaganfälle auf 0,56.

Zur Beantwortung der Frage, ob die Kombinationstherapie einer Monotherapie mit Rosuvastatin überlegen ist, reicht theoretisch ein einfacher Vergleich der Ergebnisse zu (I) und zu (III) nicht aus, da in (I) jeweils die Hälfte der Patienten auch Candesartan + HCT, erhielten. Eine in einem Appendix publizierte Subgruppenanalyse ergab allerdings eine nahezu identische Risikoreduktion durch Rosuvastatin unabhängig davon, ob die Patienten zusätzlich Candesartan + HCT erhielten oder nicht.

Diskussion der Studienergebnisse

Wie immer müssen relative Risikoreduktionen bei der Wirksamkeit einer Therapie kritisch bewertet werden. Berechnet man die NNT (number needed to treat) für die wichtigsten signifikanten Ergebnisse, so ergeben sich für praktische Schlussfolgerungen wichtige Hinweise. Sie werden in der Studienpublikation nicht mitgeteilt, können aber aus den Daten annähernd berechnet werden (siehe Tabelle 2).

Zur lipidsenkenden Therapie in HOPE-3:

Eine Risikosenkung für kardiovaskuläre Ereignisse um 24 % unter einer Reduktion des LDL um 0,92 mmol/l liegt im Bereich der Streuung um die aus Metaanalysen ableitbare Regel einer Risikoabnahme von 20 % pro LDL-Senkung um 1 mmol/l (= 37,8 mg/dl) (6). Nach den bisherigen Erfahrungen ist diese relative Risikosenkung unabhängig vom LDL-Ausgangswert. Dies gilt offenbar auch für Ausgangswerte von unter 100 mg/dl. Die Klärung der Frage, bis zu welchen LDL-Werten eine therapeutische Senkung sinnvoll ist, steht aus. Weitere Erkenntnisse hierzu sind aus Studien mit PCSK9-Inhibitoren zu erwarten. Eine Abhängigkeit der Wirksamkeit des Statins von der Höhe der hsCRP-Konzentration ergab sich nicht. Pro Jahr müssen 509 Patienten behandelt werden, um ein CP-1-Ereignis, 430 um ein CP-2-Ereignis zu verhindern. Die Kosten hierfür belaufen sich

dabei zurzeit in Deutschland auf ca. 185.000 bzw. 157.000 Euro. Sie werden bei Einsatz von Rosuvastatin bis jetzt nur zu ca. 9 % von den gesetzlichen Krankenkassen getragen.

Tabelle 2: Number needed to treat (NNT) pro Jahr zur Verhinderung eines als Endpunkt definierten Ereignisses. NNT wurden nur für signifikante Studienergebnisse berechnet.

Medikation unter Verum	Anzahl Patienten Placebo + Verum	CP 1 Placebo / Verum [% der Patienten]	NNT/ Jahr	CP 2 Placebo / Verum [% der Patienten]	NNT / Jahr
Rosuvastatin (R)	12705	4,8 / 3,7	509	6,2 / 4,8	430
R + C/H	6348	5,0 / 3,6	400	5,5 / 4,3	467
Candesartan + HCT (C/H)	4240*	6,5 / 4,8	350	7,5 / 5,7	311
R + C/H	2107*	7,1 / 4,2	193	8,3 / 5,0	170

* Nur Patienten mit systolischem Druck über 143,5 mmHg.

CP 1 = coprimary endpoint 1: kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall

CP 2 = coprimary endpoint 2: kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Revaskularisation

NNT = number needed to treat

Zur antihypertensiven Therapie in HOPE-3:

Nach der eindrucksvollen Risikoreduktion durch 10 mg Ramipril bei Hochrisikopatienten und unter der Annahme einer Blutdrucksenkung von scheinbar nur 3/2 mmHg schossen nach HOPE 2000 aus heutiger Sicht Spekulationen ins Kraut. Die Hoffnungen konzentrierten sich auf blutdruckunabhängige, also pleiotrope, kreislaufprotektive Effekte der ACE-Hemmer im Allgemeinen und von Ramipril im Besonderen (7). Es zeigte sich dann aber, dass unter Ramipril bei der gewählten abendlichen Gabe durch Gelegenheitsmessungen am Tage das Ausmaß der 24-Stunden-Blutdrucksenkung unterschätzt wird. Schließlich konnte in der aktuellsten Metanalyse zur Therapie mit Antihypertensiva ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptorantagonisten keine Sonderstellung unter den Antihypertensiva-Hauptgruppen eingeräumt werden, zu denen außerdem Kalziumantagonisten, Diuretika und Betablocker gehören (8).

Von pleiotropen Effekten einer RAAS-Blockade ist jetzt auch im begleitenden Editorial zu HOPE-3 nicht mehr die Rede (9). Hingewiesen wird auf die geringe Blutdrucksenkung als mögliche Ursache für den Misserfolg, bedauert wird die Verwendung von HCT an Stelle von Chlortalidon, das intensiver und länger den Blutdruck senkt. Ein Widerspruch zu den Ergebnissen der SPRINT-Studie (10) wird nicht gesehen, da die Blutdrucksenkung in SPRINT intensiver war und das Basisrisiko der Patienten höher. Daher erscheint es nicht verwunderlich, dass die antihypertensive Therapie in HOPE-3 nur dem Drittel der Patienten mit den höheren Blutdruckwerten nachweisbar nutzt. Die NNT pro Jahr zur Vermeidung eines CP-1-Ereignisses beträgt 350, zur Vermeidung eines CP-2-Ereignisses 311 Patienten.

Zur kombinierten Lipid- und Blutdrucksenkung:

Eine kombinierte Therapie von Rosuvastatin, Candesartan und HCT in der gewählten Dosis im Gesamtkollektiv der HOPE-3-Patienten führt im Vergleich zur Rosuvastatin-Monotherapie nur zu einer geringen Reduktion der NNT pro Jahr zur Vermeidung eines Ereignisses (für CP 1 auf 400, für CP 2 auf 467). Dieser Effekt ist überwiegend auf die (vordefinierte) Subgruppe mit systolischen Blutdruckwerten von über 143,5 mmHg zurückzuführen. Zwar ergibt sich statistisch für die Kombinationstherapie keine signifikante Interaktion in Abhängigkeit von der systolischen Blutdruckhöhe. Auffällig ist dennoch ein signifikante HR von 0,60 in der letztgenannten Gruppe. Für die Vermeidung von CP-1-Ereignissen in dieser Subgruppe errechnet sich eine jährliche NNT von 193, für CP-2-Ereignisse von 170.

Fazit für die Praxis

Bei Männern über 55 Jahre und Frauen über 65 Jahre ohne kardiovaskuläre Komplikationen und mit einem mittleren kardiovaskulären Risiko kann eine kombinierte Behandlung mit einem Sartan plus Diuretikum und einem Statin sinnvoll sein, wenn der systolische Blutdruck 140 mmHg übersteigt, auch wenn die LDL-Werte

nur um 140 mg/dl liegen. Gesenkt werden sollte die LDL-Konzentration um 30–40 mg/dl. Dies ist durch tägliche Gabe von 10 mg Rosuvastatin möglich, das in Deutschland allerdings noch nicht unter Festbetrag erhältlich ist. Ersatzweise könnten z. B. 20 mg Atorvastatin (6) gegeben werden.

Literatur

- 1 Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- 2 Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ et al.: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-1577.
- 3 Yusuf S, Bosch J, Dagenais G et al.: Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2021-2031.
- 4 Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P et al.: Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009-2020.
- 5 Yusuf S, Lonn E, Pais P et al.: Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2032-2043.
- 6 Collins R, Reith C, Emberson J et al.: Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532-2561.
- 7 Francis GS: ACE inhibition in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 201-202.
- 8 Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al.: Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-967.
- 9 Cushman WC, Goff DC, Jr.: More HOPE for Prevention with Statins. *N Engl J Med* 2016; 374: 2085-2087.
- 10 Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD et al.: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. med. Manfred Anlauf, Bremerhaven
manfred.anlauf@t-online.de

Antidiabetika bei nachlassender Nierenfunktion

Zusammenfassung

Metformin muss bei eingeschränkter Nierenfunktion reduziert werden und sollte bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate $eGFR^* < 30 \text{ ml/min}$ nicht mehr eingesetzt werden. Sulfonylharnstoffe sind bei nachlassender Nierenfunktion ($eGFR < 30 \text{ ml/min}$) mit der Ausnahme Gliclazid und Gliquidon nicht zu geben. Glimepirid kann mit Vorsicht in eingeschränkter Dosierung verwendet werden. Die meisten DPP-4-Inhibitoren müssen in ihrer Dosis reduziert werden. Inkretinmimetika werden nicht (Exenatide) oder noch nicht (Liraglutid, Dulaglutid) bei eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen. SGLT-2-Inhibitoren sind zwischen einer $eGFR$ von 60–45 ml/min weniger wirksam und werden in der Dosis reduziert (Canagliflozin, Empagliflozin), sollen aber nicht neu angesetzt werden. Unterhalb 45 ml/min sind sie nicht mehr zur Senkung des HbA_{1c} wirksam.

Zieschang, M.

Abstract

The dosage of metformin should be reduced in chronic renal insufficiency (chronic kidney disease, CKD). Below an $eGFR^*$ of 30 ml/min it is contraindicated. Sulfonylureas are not advisable in CKD with the exception of gliclazide and gliquidon. Glimepiride might be used with caution in reduced dosage. DPP-4 inhibitors dosage is mostly reduced, incretinmimetics are not (exenatide) or not yet (liraglutide, dulaglutide) recommended. SGLT2 inhibitors are less effective between a $eGFR$ of 60–45 ml/min and dosage should be lowered. With a $eGFR$ below 45 ml/min they are no longer able to reduce HbA_{1c} levels.

Will man die Blutzuckerwerte eines Patienten mit Diabetes bei nachlassender Nierenfunktion gut antihyperglykämisch einstellen, stößt man auf verschiedene Schwierigkeiten (4;5): Das Risiko für Hypoglykämien steigt bei eingeschränkter Nierenfunktion. Einige Medikamente müssen in ihrer Dosierung angepasst, andere dürfen nicht mehr gegeben werden. Die Überwachung durch das HbA_{1c} wird bei verkürzter Überlebenszeit der Erythrozyten schwieriger, Hyperglykämien werden dadurch unterschätzt. Bei fortgeschrittenen diabetischen Komplikationen ist allerdings auch ein HbA_{1c} um 8 % noch zu tolerieren (4).

Biguanide

Metformin hemmt die Glukoneogenese der Leber. Es steigert das Risiko für Hypoglykämien somit nicht, kann jedoch bei eingeschränkter Nierenfunktion zu Laktatazidosen führen. Allerdings ist nicht ganz klar, ob wirklich die Akkumulation der Substanz dieses Risiko erhöht (6). Die Pharmakokinetik des Stoffes ist nicht ganz einfach und bis zu 80-fache interindividuelle Schwankungen sind beschrieben (7). Laktatazidosen, die im Zusammenhang mit Metformin auftreten, sind sehr selten (7,4 pro 100.000 Patientenjahre), aber immer noch häufiger als unter anderen Antidiabetika (2,2 pro 100.000 Patientenjahre) (8). Daher wird kontrovers diskutiert, ob die vielen Vorteile des Metformin auf harte Endpunkte in der Diabetesbehandlung nicht doch das geringe Risiko rechtfertigen. Bis zu einer $eGFR$ von 60 ml/min kann es normal verwendet werden, zwischen 30 und 60 ml/min ist es in einer Dosierung von 2 x 500 mg zum Gebrauch zugelassen. Die FDA gestattet inzwischen (Stand 08.04.2016) die Gabe bis zu einer $eGFR$ von 30 ml/min , empfiehlt aber, es unterhalb einer $eGFR$ von 45 ml/min nicht mehr neu anzusetzen (9). Dies sollte dann aber

^{*} $eGFR$: estimated Glomerular Filtration Rate. Wird heute meistens im Labor als Schätzformel nach CKD-Epi (1) oder MDRD (2) angegeben, alle älteren Dosierungstabellen beruhen allerdings noch auf der Cockcroft-Gault-Schätzformel (3), die eine Gewichtsangabe voraussetzt.

verbunden sein mit mindestens vierteljährlichen Kontrollen des Kreatinins. Ebenso wird es in der nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes (10) und vom NICE (11) empfohlen. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat sich kürzlich dieser Entwicklung angeschlossen (12). Sehr wichtig scheint der praktische Hinweis für Patienten zu sein, dass bei jeglichen Erkrankungen (hohes Fieber, Durchfälle, Operationen) die Einnahme zu pausieren ist, ebenso wie bei allen Maßnahmen, die, wenn auch kurzfristig, zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können (z. B. die Gabe von Röntgenkontrastmitteln).

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe stimulieren die Insulinausschüttung. Sie werden größtenteils über die Nieren ausgeschieden und sollten spätestens bei einer Niereninsuffizienz im Stadium IV ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) vermieden werden. Glimepirid scheint nicht so stark zu kumulieren und kann in eingeschränkter Dosis verabreicht werden. Gliclazid und Gliquidon werden aus dieser Gruppe unverändert verwendet.

Alphaglukosidase-Hemmer

Sie sollten wegen Kumulation bei Niereninsuffizienz nicht verwendet werden, es besteht dann das Risiko eines Leberversagens (13). Zudem spielen sie in der Therapie des Diabetes wegen des fehlenden Nachweises eines Nutzens hinsichtlich klinischer Endpunkte ohnehin kaum noch eine Rolle.

Glinide

Glinide stimulieren ebenfalls die Freisetzung von Insulin, aber durch einen anderen Ansatz als die Sulfonylharnstoffe. Sie haben nur eine sehr kurze Halbwertszeit (drei bis vier Stunden) und werden unmittelbar vor den Mahlzeiten eingenommen. Repaglinid wird biliär eliminiert und kann unverändert dosiert werden. Nateglinid sollte in der Dosis vermindert und bei einer $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min}$ nicht mehr gegeben werden. Nateglinid darf nicht mehr, Repaglinid nur bei $\text{eGFR} < 25 \text{ ml/min}$ zu Lasten der GKV verordnet werden.

Thiazolidindione

Diese Substanzen (Rosiglitazon und Pioglitazon) verbessern die Insulinsensitivität und bergen kein Risiko für Hypoglykämien. Sie können aber zu vermehrten Flüssigkeitseinlagerungen führen, was ihren Einsatz bei Niereninsuffizienz grundsätzlich problematisch macht. Sie können in Deutschland nicht mehr zu Lasten der GKV verordnet werden. Darüber hinaus scheint Rosiglitazon mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verknüpft zu sein. Bei Pioglitazon wird ein erhöhtes Risiko für Blasenkrebs diskutiert.

DPP-4-Inhibitoren (Gliptine)

DPP-4-Inhibitoren hemmen den Abbau von Inkretinen. Da diese nur postprandial ausgeschüttet werden und erst dann die Insulinsekretion erhöhen, haben Gliptine im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen ebenfalls ein geringeres hypoglykämisches Risiko, allerdings senken sie das HbA_{1c} auch weniger stark. Bis auf Linagliptin müssen alle in der Dosie-

rung an die Nierenfunktion angepasst werden. Linagliptin ist aber vom Hersteller in Deutschland aus dem Handel gezogen worden, nachdem der Gemeinsame Bundesausschuss keinen Zusatznutzen feststellen konnte.

GLP-1-Agonisten

Inkretinmimetika binden an den GLP-1-Rezeptor im Pankreas und fördern so die glukoseabhängige Insulinausschüttung (14). Exenatide wird über die Nieren ausgeschieden und sollte unterhalb einer eGFR von 30 ml/min nicht mehr verwendet werden. Liraglutid könnte, da nicht renal eliminiert, wahrscheinlich eingesetzt werden, entsprechende Studien fehlen aber. Daher wird sein Einsatz unterhalb einer eGFR von 30 ml/min nicht mehr empfohlen. Dulaglutid muss nur einmal wöchentlich eingesetzt werden und wird ebenfalls biliär eliminiert. Aber auch hier fehlen Untersuchungen bei höhergradig niereninsuffizienten Patienten.

SGLT-2-Inhibitoren

SGLT-2-Inhibitoren blockieren den Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2) im proximalen Tubulus und vermindern so die Rückresorption von Glukose (15). Dies führt zu einer vermehrten Glukoseausscheidung ohne vermehrte Insulinsekretion. Sie haben daher ebenfalls ein vermindertes Risiko für Hypoglykämien und gehören zu den wenigen Antidiabetika, die zu Gewichtsverlust führen. Allerdings bergen sie durch die vermehrte osmotische Diurese das Risiko einer Exsikkose, was insbesondere in Kombination mit Metformin dann ein Problem darstellen kann. Diuretika können unter Umständen herab- oder ausgesetzt werden. Auf eine Herzinsuffizienz scheinen sich die Medikamente ebenfalls günstig auszuwirken (15). Über hilfreiche Wirkungen auf die diabetische Nephropathie wurde berichtet (16). Unterhalb einer eGFR von 60 ml/min verlieren sie schnell an Wirksamkeit, unterhalb einer eGFR von 45 ml/min bleibt kein Grund, diese Medikamente zur Senkung des Blutzuckers einzusetzen.

Die mit den Stoffen neu diskutierten Ketoazidosen ohne wesentliche Erhöhungen des Blutzuckers scheinen nicht mit einer Einschränkung der Nierenfunktion in Zusammenhang zu stehen.

Insuline

Insulin wird in der Niere metabolisiert. Dadurch wird bei eingeschränkter Nierenfunktion die Halbwertszeit verlängert. Auf der anderen Seite steigt die Insulinresistenz bei Niereninsuffizienz und die renale Glukoneogenese ist eingeschränkt. Bei Dialysepatienten braucht man teilweise unterschiedliche Dosierungen an Tagen mit und ohne Dialyse. Auch der Zuckergehalt des Dialysats kann dabei eine Rolle spielen. Patienten mit einer Peritonealdialyse müssen außerdem den Zuckergehalt ihrer Dialysatlösung in die Berechnung mit einbeziehen. Insulin glargin und Insulin degludec haben die längste Wirkdauer und müssen daher sorgfältig überwacht werden. Kurzwirksame Insuline sind in der Regel leichter steuerbar.

Tabelle 1: Antidiabetika bei nachlassender Nierenfunktion

Wirkstoff	Dosierung	CKD 3 (GFR 60–30 ml/min)	CKD 4 (GFR 29–15 ml/min)	CKD 5 (GFR < 15 ml/min)
Canagliflozin	100–300 mg	100 mg (> 45 ml/min)*	⊖	⊖
Dapagliflozin	5–10 mg	⊖	⊖	⊖
Dulaglutid	0,75–1,5 mg/Woche	✓	⊖	⊖
Empagliflozin	10 mg	10 mg (> 45 ml/min)*	⊖	⊖
Exenatide	2 x 5 bis 2 x 10 µg	2 x 5 µg	⊖	⊖
Glibenclamid	2,5 bis 15 mg	⊖	⊖	⊖
Glimepirid	1–6 mg	↓	↓	↓
Gliquidon	30–90 mg	✓	✓	✓
Insulin	variabel, IE	variabel, IE	variabel, IE	variabel, IE
Linagliptin	5 mg	✓	✓	✓
Liraglutid	0,6 bis 1,8 mg	✓	⊖	⊖
Lixisenatid	10–20 µg	✓	⊖	⊖
Metformin	500–2250 mg	2 x 500 mg	§	§
Nateglinid	60–360 mg	↓	↓	⊖
Repaglinid	0,2 bis 12 mg	✓	✓	✓
Saxagliptin	5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Sitagliptin	100 mg	50 mg	25 mg	25 mg
Vildagliptin	2 x 50 mg	50 mg	50 mg	50 mg

↓ niedrig dosiert beginnen; * nicht mehr neu beginnen; ⊖ vermeiden; § kontraindiziert

Fazit für die Praxis

Die Insulinresistenz steigt bei nachlassender Nierenfunktion, die Wirkdauer von Insulinen ist verlängert. Die Glukoseproduktion der Nieren nimmt ab. Das Risiko von Hypoglykämien steigt. Viele Antidiabetika dürfen bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht oder nur in eingeschränkter Dosierung gegeben werden. Bei einigen Stoffen scheint die Gabe auch bei hochgradiger Niereninsuffizienz möglich, allerdings sollte man abwarten, bis aussagekräftige Studien zum besagten Kol-

lektiv vorliegen. Die intensive Glukosesenkung bei fortgeschrittener Nephropathie hat nur einen geringen Einfluss auf die Progression bei deutlich erhöhtem Hypoglykämierisiko. Die europäische und amerikanische Diabetesgesellschaft empfehlen bei fortgeschrittenen Organkomplikationen ein weniger strenges Therapieziel, also einen HbA_{1c} bis 8 % oder auch etwas darüber (17).

Literatur

- 1 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al.: A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604-612.
 - 2 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461-470.
- (Zitate 3–16 siehe folgende Seite.)

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@me.com

- 3 Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- 4 Williams ME, Garg R: Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: S22-38.
- 5 MacCallum L: Optimal medication dosing in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Can J Diabetes* 2014; 38: 334-343.
- 6 Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME: Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int* 2015; 87: 308-322.
- 7 Christensen MM, Brasch-Andersen C, Green H et al.: The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21: 837-850.
- 8 Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF et al.: Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2014; 37: 2218-2224.
- 9 FDA: Metformin-containing Drugs: Drug Safety Communication – revised warnings for certain patients with reduced kidney function: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm494829.htm>. Drug Safety Communication vom 8. April 2016.
- 10 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>. Version 4. 2013; zuletzt geändert: November 2014.
- 11 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Type 2 diabetes in adults: management: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/>. NICE guideline (NG28), 2. Dezember 2015, letzte Aktualisierung: Juli 2016.
- 12 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Information des BfArM zu Metformin: Anwendung wird auf Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) ausgeweitet. *AkdÄ Drug Safety Mail* 2016-37 vom 4. November 2016.
- 13 Hsiao SH, Liao LH, Cheng PN, Wu TJ: Hepatotoxicity associated with acarbose therapy. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 151-154.
- 14 Scheen AJ: Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54: 1-21.
- 15 Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
- 16 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al.: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-334.
- 17 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429-442.

Neue Arzneimittel

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln/neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten eine Information zu neu zugelassenen Arzneimitteln bei **Markteinführung** und nach der **frühen Nutzenbewertung** des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V) zeitnah zur Verfügung zu stellen. „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen zu Indikation und Bewertung sowie zu klinischen Studien und unerwünschten Arzneimittelwirkungen neu zugelassener Arzneimittel/neu zugelassener Indikationen in der Europäischen Union (EU). Diese basieren auf den Angaben des Europäischen Öffentlichen Bewertungsberichts (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und weiteren zur Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung und des Beschlusses des G-BA zur Nutzenbewertung dargestellt.

Ticagrelor (Brilique®) (frühe Nutzenbewertung)

In Kürze

- Ticagrelor ist seit 2011 therapeutischer Standard für die Behandlung im ersten Jahr nach akutem Koronarsyndrom (2 x 90 mg täglich, zusätzlich zu ASS).
- 2015 erhielt Ticagrelor eine Zulassungserweiterung (2 x 60 mg täglich, zusätzlich zu ASS) als prophylaktische Behandlung für Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt und hohem Risiko für atherothrombotische Ereignisse.
- Übereinstimmend sehen weder das IQWiG noch die AkdÄ den Zusatznutzen als belegt an.
- Ein klinisch kaum relevanter Vorteil (knapp 1 %) bei Morbidität und Mortalität wird aus Sicht der AkdÄ durch ein erhebliches Nebenwirkungsrisiko konterkariert.
- Der G-BA beschloss in der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in dieser Indikation.

Ticagrelor (Brilique®) ist ein oraler, direkt wirkender, selektiv und reversibel bindender P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonist, der die ADP-vermittelte P2Y₁₂-abhängige Thrombozytenaktivierung und -aggregation inhibiert (1). Dadurch reduziert Ticagrelor, zusammen mit Acetylsalicylsäure (ASS) gegeben, im ersten Jahr nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS; instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung [STEMI]) das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall (2).

Ticagrelor (2 x 90 mg täglich) ist zugelassen in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem ACS sowohl bei

medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (coronary artery bypass graft, CABG) durchgeführt wurde (1). In der Dosierung 2 x 60 mg täglich ist es für eine Anschlussbehandlung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegenden MI und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses indiziert. Die Therapie kann ohne Unterbrechung nach der einjährigen Behandlung mit Ticagrelor 2 x 90 mg täglich oder anderen ADP-Rezeptorinhibitoren initiiert werden (3).

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Ticagrelor legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) eine Monotherapie mit ASS fest. Dabei wurde eine leitliniengerechte Behandlung von Komorbiditäten mit Antikoagulanzen, Statinen, ACE-Hemmern und Betablockern sowie eine angemessene Lebensführung (einschließlich einer Ernährungsumstellung, der Einstellung des Rauchens und körperlichem Training) vorausgesetzt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte für die Bewertung der neuen Indikation Daten aus der PEGASUS-TIMI-54-Studie vor; hierzu wurde die Teilpopulation herangezogen, die 2 x 60 mg erhalten hatte (4).

Das IQWiG stellte in seiner Dossierbewertung zunächst einen Hinweis auf geringen Zusatznutzen für Ticagrelor + ASS gegenüber der ASS-Monotherapie aufgrund des Vorteils beim Endpunkt Gesamtmortalität fest (5).

Aus Sicht der AkdÄ ist die absolute Reduktion der Gesamtmortalität bzw. MI-Rate um 1,0 % bzw. 0,8 % mit daraus resultierender NNT (number needed to treat) von 100 bzw. 125 in drei Jahren bereits aufgrund des geringen Ausmaßes von fraglicher klinischer Relevanz. Darüber hinaus wurde dieser marginale Zusatznutzen durch einen patientenrelevanten Schaden überkompensiert: Unter der dualen Therapie mit Ticagrelor + ASS trat eine signifikante Verdopplung von schweren Blutungen, von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) sowie von Dyspnoe auf (4).

Zudem bestehen nach Auffassung der AkdÄ grundsätzliche Unklarheiten hinsichtlich des Schadenspotenzials von Ticagrelor durch eine mögliche Erhöhung des Risikos für maligne Erkrankungen. Ferner fehlen Daten zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit, die über eine Therapiedauer von drei Jahren hinausgehen.

Die AkdÄ sah daher den Zusatznutzen von Ticagrelor in der dualen Therapie mit ASS bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegenden MI als nicht belegt an und empfahl die Durchführung weiterer Studien zur Beantwortung der offenen Fragen (6).

Im Verlauf des Nutzenbewertungsverfahrens legte der pU neue Daten zur Lebensqualität, zu allen relevanten Blutungen, zu den klinisch relevanten nicht schweren Blutungen und zu den Therapieabbrüchen wegen UE exklusive Blutungen vor. Diese Daten belegten aus Sicht des IQWiG einen höheren Schaden durch Ticagrelor + ASS im Vergleich zur ZVT. Daraufhin entschied das IQWiG, dass der Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber ASS-Monotherapie in der Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und hohem kardiovaskulären Risiko nicht belegt ist (7).

Der G-BA beschloss dennoch für Ticagrelor einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (8). Dieser wurde durch den Vorteil hinsichtlich der Gesamtmortalität, vor

allein durch den Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität, sowie durch die Vorteile in der Morbidität hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem MI und nicht tödlichem Schlaganfall sowie des Endpunkts MI (tödlich/nicht tödlich) begründet und aus Sicht des G-BA durch den höheren Schaden von Ticagrelor durch schwere Nebenwirkungen wie schwere Blutungen, Dyspnoe und Therapieabbrüche aufgrund UE nicht infrage gestellt (9).

Tabelle 1: Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Ticagrelor (Brilique® 60 mg)

Wirkstoff	Indikation	IQWiG: frühe NB*	AkdÄ: Stellungnahme zur frühen NB	IQWiG: Addendum zur frühen NB	G-BA: Beschluss vom 15.09.2016
Ticagrelor (Brilique®)	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (mindestens 1 Jahr zurückliegend) und einem hohen Risiko für atherothrombotische Ereignisse	Hinweis auf geringen ZN**	ZN nicht belegt	ergänzende Angaben des pU zu Nutzen- und Schadenendpunkten: ZN nicht belegt	Anhaltspunkt für geringen ZN

* NB: Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

** ZN: Zusatznutzen

Literatur

- 1 AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Brilique® 90 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2016.
- 2 Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057.
- 3 AstraZeneca GmbH: Fachinformation „Brilique® 60 mg Filmtabletten“. Stand: Februar 2016.
- 4 AstraZeneca GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ticagrelor (Brilique®) - Modul 3A - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1423/2016-03-16_Modul3A_Ticagrelor.pdf. Stand: 16. März 2016.
- 5 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.iqwig.de/download/A16-15_Ticagrelor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Köln, Auftrag: A16-15, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 405, Stand: 29. Juni 2016.
- 6 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – Ticagrelor Nr. 405, A16-15, Version: 1.0, Stand: 29. Juni 2016: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ticagrelor/Bewertung-Indikationserweiterung/index.html>. Berlin, 22. Juli 2016.
- 7 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Ticagrelor (Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Myokardinfarkt) – Addendum zum Auftrag A16-15: https://www.iqwig.de/download/A16-52_Ticagrelor_Addendum-zum-Auftrag-A16-15.pdf. Köln, Auftrag: A16-52, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 424, Stand: 25. August 2016.
- 8 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ticagrelor: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2703/2016-09-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_nAWG_D-220.pdf. Berlin, Stand: 15. September 2016.
- 9 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3975/2016-09-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_nAWG_D-220_TrG.pdf. Berlin, Stand: 15. September 2016.

Dieser Artikel wurde am 14. Dezember 2016 vorab online veröffentlicht.

Empagliflozin (Jardiance®), Empagliflozin/Metformin (Synjardy®)* (frühe Nutzenbewertung)

In Kürze

- Mit Empagliflozin wurde nach Dapagliflozin und Canagliflozin 2014 ein weiterer Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2) in den deutschen Markt eingeführt.
- Empagliflozin ist als Mono- und Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen.
- In der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aus dem Jahr 2014 sah der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Empagliflozin keinen Anhalt für einen Zusatznutzen.
- Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt.
- In der vom pU vorgelegten EMPA-REG-Outcome-Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin bei der Gesamtmortalität sowie dem primären Endpunkt MACE (Major Adverse Cardiac Event: kardiovaskulärer Tod oder nichttödlicher Herzinfarkt bzw. Schlaganfall). Die kardiovaskuläre Sterblichkeit sank von 5,9 % auf 3,7 %, die Gesamtmortalität von 8,3 % auf 5,7 %.
- Das IQWiG sah anhand der vom pU vorgelegten Daten weder für Empagliflozin noch für die Fixkombination Empagliflozin/Metformin einen Zusatznutzen.
- Die AkdÄ sah in ihren Stellungnahmen zur frühen Nutzenbewertung für Empagliflozin bzw. die Fixkombination Empagliflozin/Metformin einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
- In seinem aktuellen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) sieht der G-BA für die Monotherapie mit Empagliflozin keinen Zusatznutzen belegt. Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die eine Kombination von Empagliflozin mit Metformin erhielten, bescheinigte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für Empagliflozin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Mitteln vergab der G-BA für die Gruppe der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung jeweils einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Fixkombination Empagliflozin/Metformin stufte der G-BA die vorgelegten Studien für die Bestimmung eines Zusatznutzens als nicht geeignet ein. Ein Zusatznutzen ist für ihn daher nicht belegt.

Diabetes mellitus Typ 2 nimmt weltweit zu (1). In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen (2). In Deutschland haben nach den Daten des Robert Koch-Instituts aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) 7,2 % der erwachsenen Menschen einen Typ-2-Diabetes (3). Zu dessen Therapie existiert eine aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) (4).

* zurückgezogener Artikel

Mit Empagliflozin wurde nach Dapagliflozin und Canagliflozin 2014 (5) ein weiterer Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2) in den deutschen Markt eingeführt. Empagliflozin vermindert in den proximalen Nierentubuli die Reabsorption der glomerulär filtrierten Glukose. Dadurch steigt deren renale Ausscheidung und die Plasmaglukosekonzentration verringert sich. Ein wesentlicher Nebeneffekt ist eine gesteigerte Natrium- und Wassersausscheidung.

Empagliflozin ist als Mono- und Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen (6;7).

Der G-BA hatte das IQWiG bereits 2014 erstmals mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, war der Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) nicht belegt. Auch bei der Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) entschied der G-BA, dass der Zusatznutzen nicht belegt war (8). Die AkdÄ hatte ebenfalls in ihrer Stellungnahme keinen Zusatznutzen für Empagliflozin gesehen (9).

Der pU hat eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt.

- **Dossierbewertung IQWiG:** Die vom pU vorgelegten Daten konnten weder für Empagliflozin noch für die Fixkombination Empagliflozin/Metformin einen Zusatznutzen belegen (10;11).
- **Stellungnahme AkdÄ:** Die unter Empagliflozin beobachtete geringere kardiovaskuläre und gesamte Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung stellt für die AkdÄ durchaus ein Ergebnis mit Patientenrelevanz dar. Allerdings wies sie darauf hin, dass dieser Effekt offensichtlich unabhängig von der Wirkung von Empagliflozin auf den Blutzucker ist (EMPA-REG-Outcome-Studie). Die AkdÄ sah daher für Empagliflozin bzw. die Fixkombination Empagliflozin/Metformin einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Sie schlug eine Befristung auf zwei Jahre vor, um ggf. weitere Analysen zu ermöglichen und/oder Ergebnisse aus weiteren Studien zu berücksichtigen (12;13).
- **Beschlüsse des G-BA:**

1. Empagliflozin

Zur Bewertung der Zweifachtherapie mit Metformin (Fragestellung b1, (14;15)) lagen Vierjahresdaten einer randomisierten, aktiv kontrollierten Studie, in der Empagliflozin (25 mg/Tag) mit Glimepirid (1–4 mg/Tag) jeweils in Kombination mit Metformin verglichen wurde, vor. Vorteile für Empagliflozin zeigten sich beim nichttödlichen Myokardinfarkt und bei symptomatischen Hypoglykämien. Dem standen unerwünschte Ereignisse in den Systemorganklassen der Nieren- und Harnwege und Erkrankungen der Geschlechtsorgane oder Brustdrüse gegenüber.

In der vom pU vorgelegten EMPA-REG-Outcome-Studie hatten die Patienten eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. Die Studienpopulation stellte somit eine Teilpopulation der Zulassungspopulation dar und umfasste Patienten aus den Fragestellungen

b) bis d) (14;15). Die Patienten erhielten 10 mg oder 25 mg Empagliflozin oder Placebo. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Empagliflozin zeigte sich bei der Gesamtmortalität sowie den Endpunkten MACE (Major Adverse Cardiac Event: kardiovaskulärer Tod oder nichttödlicher Herzinfarkt bzw. Schlaganfall), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, schwere Herzinsuffizienz, Nierenversagen und Beginn einer dauerhaften renalen Ersatztherapie. Die kardiovaskuläre Sterblichkeit sank von 5,9 % auf 3,7 %, die Gesamtmortalität von 8,3 % auf 5,7 %. Das Risiko für die Initiierung einer Nierenerersatztherapie sank um 55 %. Auf das Risiko für das Auftreten nichttödlicher Herzinfarkte oder Schlaganfälle hatte Empagliflozin keinen statistisch signifikanten Einfluss. Erkrankungen der Geschlechtsorgane oder Brustdrüse traten dagegen unter Empagliflozin deutlich häufiger auf (14).

Kombinationstherapie aus Empagliflozin und Metformin (Tabelle 1)

Bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung bescheinigte der G-BA Empagliflozin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. In der Gesamtschau wurde nach Abwägung der klinischen Relevanz ein Vorteil von Empagliflozin (Vermeidung nichttödlicher Herzinfarkte und Hypoglykämien) trotz der Nachteile beim Auftreten von Nebenwirkungen im Bereich der Nieren- und Harnwege sowie der Geschlechts- und Brustorgane gesehen (14;15).

Tabelle 1: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Empagliflozin

Dossierbewertung IQWiG	Stellungnahme AkdÄ	Beschluss G-BA
A Empagliflozin (Monotherapie): ZN nicht belegt. B Empagliflozin + anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel (außer Insulin): ZN nicht belegt. C Empagliflozin + mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel (außer Insulin): ZN nicht belegt. D Empagliflozin + Insulin (mit / ohne orale Antidiabetika (OAD): ZN nicht belegt.	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren ZN. Vorschlag: Befristung auf 2 Jahre.	1) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. 2) Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation (Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren) A Empagliflozin (Monotherapie): 1) + 2): ZN nicht belegt. B Empagliflozin + anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel (außer Insulin): ▪ Empagliflozin/Metformin: 1) Anhaltspunkt für geringen ZN. 2) Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN. ▪ Empagliflozin + anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel (außer Metformin, Insulin): 1) ZN nicht belegt. 2) Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN. C Empagliflozin + Metformin + Insulin: 1) ZN nicht belegt. 2) Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN.

ZN: Zusatznutzen

Kombinationstherapie aus Empagliflozin und weiterer Medikation bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Tabelle 1)

Aufgrund der EMPA-REG-Studie, in der ausschließlich Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen waren, erfolgte eine Unterteilung der Patientenpopulation in Patienten ohne 1) und mit 2) manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Auf Basis überwiegend positiver Ergebnisse dieser Studie (Vorteile gab es bei der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität, bei Herzinsuffizienz und Nierenversagen) wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (14;15).

2. Empagliflozin/Metformin

Zur Bewertung der Zweifachtherapie Empagliflozin/Metformin wurden keine Studien mit der Fixkombination vorgelegt. Der Hersteller legte dieselben Studien wie für Empagliflozin als Monopräparat sowie neue Daten zu einem indirekten adjustierten Vergleich vor. Da die Tagesdosis von Metformin in der Fixkombination mindestens 1700 mg betrug, 30 % der Studienteilnehmer jedoch mit niedrigeren Dosierungen von Metformin behandelt wurden, präsentierte der Hersteller die Daten für die relevante Teilpopulation. Allerdings wurden für wichtige patientenrelevante Endpunkte keine Daten vorgelegt. Dazu bestanden Diskrepanzen zwischen den Angaben im Studienbericht und den vorgelegten Daten.

Des Weiteren wurde die EMPA-REG-Outcome-Studie vorgelegt, in die nur Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen waren. Analog zum Beschluss zu Empagliflozin erfolgte daher eine Unterteilung der Patientenpopulation in Patienten ohne 1) und mit 2) manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Der Hersteller präsentierte jedoch ausschließlich die Daten der gesamten Studienpopulation und nicht die für die relevante Teilpopulation (Kombination Empagliflozin mit Metformin), die ca. 66 % der Gesamtpopulation ausmachte. Zudem gab es keine Analyse zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation.

Der G-BA stufte die vorgelegten Studien als nicht geeignet ein, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Folglich ist für den G-BA der Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin nicht belegt (16;17).

Tabelle 2: Ergebnisse der Nutzenbewertung von Empagliflozin/Metformin

Dossierbewertung IQWiG	Stellungnahme AkdÄ	Beschluss G-BA
A Empagliflozin/Metformin: ZN nicht belegt. B Empagliflozin/Metformin + andere blut-zuckersenkende Arzneimittel (außer Insulin): ZN nicht belegt. C Empagliflozin/Metformin + Insulin (mit / ohne orale Antidiabetika (OAD): ZN nicht belegt.	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren ZN. Vorschlag: Befristung auf 2 Jahre.	1) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. 2) Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation (Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren) A Empagliflozin/Metformin: 1) + 2): ZN nicht belegt. B Empagliflozin/Metformin + andere blut-zuckersenkende Arzneimittel (außer Insulin): 1) + 2): ZN nicht belegt. C Empagliflozin/Metformin + Insulin: 1) + 2): ZN nicht belegt.

ZN: Zusatznutzen

Literatur

- Heller T, Blum M, Spraul M et al.: [Diabetic co-morbidities: prevalences in Germany]. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 786-791.

(Zitate 2–17 siehe folgende Seite.)

- 2 Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31-40.
- 3 Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55: 980-990.
- 4 Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 3: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); August 2013, zuletzt geändert: September 2013.
- 5 Lauer-Fischer GmbH: WINAPO® SQL Lauer-Taxe: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>. Stand: 15. Dezember 2016.
- 6 European Medicines Agency (EMA): Jardiance® - Empagliflozin: European Public Assessment Report (EPAR) (Produkt-information): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf. London, 16. Juni 2014.
- 7 European Medicines Agency (EMA): Synjardy® - Empagliflozin/Metformin: European Public Assessment Report (EPAR) (Produkt-information): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf. London, 12. Juni 2015.
- 8 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Empagliflozin: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/130/#tab/beschluesse>. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 6. März 2015.
- 9 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Empagliflozin, Nr. 254, A14-26, Version 1.0, 13.11.2014. Berlin, Stand: 8. Dezember 2014.
- 10 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 399 Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A16-12 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/A16-12_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Stand: 30. Mai 2016.
- 11 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 400 Empagliflozin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A16-13 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/A16-13_Empagliflozin-Metformin-Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Stand: 30. Mai 2016.
- 12 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Empagliflozin, Nr. 399, A16-12, Version 1.0, 30.05.2016. Berlin, Stand: 22. Juni 2016.
- 13 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Empagliflozin/Metformin, Nr. 400, A16-13, Version 1.0, 30.05.2016. Berlin, Stand: 22. Juni 2016.
- 14 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Empagliflozin: <http://www.kbv.de/html/24137.php>. Letzter Zugriff: 16. Dezember 2016.
- 15 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin-D-214_BAnz.pdf. 1. September 2016.
- 16 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin/Metformin: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2695/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin-Metformin-D-215_BAnz.pdf. 1. September 2016.
- 17 Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung - Empagliflozin/Metformin: <http://www.kbv.de/html/24138.php>. Letzter Zugriff: 16. Dezember 2016.

Dieser Artikel wurde am 20. Dezember 2016 vorab online veröffentlicht.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Arthritis unter Stimulation mit Lenograstim bei einem gesunden Stammzellspender

Zusammenfassung

Ein 28 Jahre alter, sonst gesunder Stammzellspender erhielt zur Stammzellmobilisation das G-CSF Präparat Lenograstim. Am zweiten Tag nach Beginn der Stimulation trat eine Polyarthrititis auf, welche eine analgetische Therapie notwendig machte. Die Beschwerden persistierten nach Entlassung und sistierten erst nach systemischer Steroidtherapie.

Paulides, M.

Krause, S. W.

Abstract

A 28 years old, otherwise healthy stem cell donor received lenograstim for stem cell mobilisation. On the second day of the stimulation the patient developed polyarthrititis and required analgesic treatment. The complaints persisted after discharge and resolved only after systemic steroid therapy.

Lenograstim ist rekombinanter humaner Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) (1). Es mobilisiert Stammzellen aus dem Knochenmark und wird deshalb zur Vorbereitung einer peripheren Stammzellapherese eingesetzt (1).

Fallbeispiel aus dem Spontanmeldesystem der AkdÄ

Ein 28 Jahre alter sonst gesunder freiwilliger Stammzellspender erhielt Lenograstim als Vorbereitung zur Stammzellapherese. Zwei Tage nach Beginn der Stimulation klagte der Patient über arthritische Beschwerden an den Knien beidseitig, Sprunggelenken beidseitig, Metacarpophalangealgelenken II/III rechts und dem Handgelenk rechts und benötigte analgetische Therapie, allerdings sind die spezifischen Symptome (z. B. Gelenkerguss) nicht gemeldet worden. Der Patient wurde nach zwei weiteren Tagen entlassen, die Beschwerden persistierten jedoch und sistierten erst nach systemischer Steroidtherapie.

Außer Schmerzen, Knochenschmerzen und Rückenschmerzen sind keine weiteren Nebenwirkungen im muskuloskelettalen System in der Fachinformation aufgeführt. In der Literatur finden sich Hinweise auf eine Rolle von G-CSF bei der Entstehung von Arthritis (2) sowie mögliche Verschlechterung einer rheumatoiden Arthritis unter G-CSF (3).

Auch wenn eine Arthritis im Vergleich zu Knochenschmerzen unter G-CSF seltener auftritt, sollte dennoch diese Nebenwirkung in die Fachinformation aufgenommen und prospektive Stammzellspender über dieses Risiko aufgeklärt werden.

Fazit für die Praxis

Bei der Stammzellmobilisierung bei gesunden Spendern mit Lenograstim können Nebenwirkungen auftreten, deshalb ist eine entsprechende Aufklärung wichtig. Eine akute Arthritis ist bisher nicht in der Fachinformation an-

gegeben, daher sollte bei der Aufklärung erwähnt werden, dass es auch zu sonstigen, wenig bekannten, Nebenwirkungen kommen kann. Eine Aufnahme der Nebenwirkung Arthritis in die Fachinformation sollte erfolgen.

Literatur

- 1 Chugai Pharma Marketing Ltd.: Fachinformation "Granocyte® 13 Millionen IE/ml; Granocyte® 34 Millionen IE/ml". Stand: September 2015.
- 2 Christensen AD, Haase C, Cook AD, Hamilton JA: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) plays an important role in immune complex-mediated arthritis. *Eur J Immunol* 2016; 46: 1235-1245.
- 3 Snowden JA, Biggs JC, Milliken ST et al.: A randomised, blinded, placebo-controlled, dose escalation study of the tolerability and efficacy of filgrastim for haemopoietic stem cell mobilisation in patients with severe active rheumatoid arthritis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 1035-1041.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor M. Paulides verneint.

S. W. Krause erhielt eine Reisekostenvergütung für den Besuch eines Symposiums von Amgen und eine Vergütung für einen Vortrag von Novartis.

Danksagung

Besonderer Dank gilt den Ärzten, die uns den Fall gemeldet haben.

PD Dr. med. Marios Paulides, Berlin
marios.paulides@akdae.de

Prof. Dr. med. Stefan W. Krause, Erlangen
stefan.krause@uk-erlangen.de

Aus der Praxis – für die Praxis

Anforderungen an die Verordnung und Anwendung von Bedarfsmedikation zur Gewährleistung von Arzneimitteltherapiesicherheit

Zusammenfassung

Die Verordnung von Bedarfsmedikation ist ein häufig genutztes Therapieprinzip, gerade bei Patienten in stationärer Pflege und insbesondere bei psychotropen Arzneimitteln. Es handelt sich dabei um Patienten mit überdurchschnittlichem Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen von Arzneimitteln und um Arzneimittel mit relevanten Nebenwirkungsrisiken. Wenn die Verordnung oder die Anwendung und Dokumentation nicht dem zu gewährleistenden Standard entspricht, setzt dies Patienten vermeidbaren Risiken aus. Zur Gewährleistung von Arzneimitteltherapiesicherheit sind darüber hinaus regelmäßige Prüfung von Indikation, Kombinationen und Angemessenheit der verordneten Arzneimittel und ihrer Dosierung unter Berücksichtigung der Organfunktionen des Patienten zu gewährleisten. Wirksamkeit und Verträglichkeit der Bedarfsmedikation sind ebenfalls zu prüfen und zu dokumentieren.

Demuth, A.
Grandt, D.
Radecke, K.

Abstract

The prescription of pro re nata medication (PRN) is a frequently used therapeutic concept in patients in nursing homes, especially for psychotropic drugs. This means that PRN is used in patients and for substances with an above-average risk of preventable adverse drug reactions. In many cases neither the prescription nor the application or its documentation comply with the necessary standard of medical care. The article outlines requirements for prescription and documentation of the PRN administration that have to be fulfilled to protect patients from preventable risks and harm due to PRN medication. Furthermore, to ensure an appropriate safety and quality of drug therapy there is a need for regular reviews of prescriptions, especially regarding indication, the combination of drugs and the adequacy of the prescribed medication for patient and organ function. Also, efficacy and tolerability of pro re nata medication has to be verified and documented regularly.

Einleitung

Bedarfsmedikation als Arzneimitteltherapie für einen erwarteten, noch nicht eingetretenen Bedarfsgrund stellt besondere Anforderungen an den verordnenden Arzt und den über den Einsatz des Arzneimittels entscheidenden nichtärztlichen Heilberufler oder Patienten. Der nachfolgende Artikel stellt die zur Gewährleistung von Arzneimitteltherapiesicherheit zu berücksichtigenden medizinischen Aspekte dar und zeigt mögliche Fehler und vermeidbare Risiken für Patienten auf. Dass Bedarfsmedikation auch zu vermeidbarer Gefährdung und Schädigung von Patienten führen kann zeigt das nachfolgende Beispiel:

Ein in einem Altenheim lebender Patient leidet unter Unruhezuständen. Gemäß der Verschreibung des behandelnden Arztes ist „bei Bedarf“ Melperon-Lösung in einer in der Verordnung angegebenen Einzeldosis vorgesehen. Bei starker Agitiertheit des Patienten wird von der zuständigen Pflegekraft die angeordnete Einzeldosis verabreicht, und dies bei ihrer Meinung nach unzureichender Wirksamkeit mehrfach in kurzen Abständen wiederholt. Wegen daraufhin auftretender Atempausen ruft sie den Notarzt. Dieser stellte eine vital

bedrohliche Atemdepression als Nebenwirkung einer Melperon-Überdosierung fest, leitet die künstliche Beatmung ein und veranlasst die stationäre Krankenhausbehandlung.

Um Arzneimitteltherapiesicherheit bei der Bedarfsmedikation zu gewährleisten, sind nachfolgend aufgeführte Anforderungen zu berücksichtigen, die Verordnung, Anwendung und Dokumentation betreffen.

Anforderungen an die Verordnung von Arzneimitteln als Bedarfsmedikation

Die Verordnung von Arzneimitteln ist ärztliche Aufgabe. Bei jeder Verordnung eines Arzneimittels muss der Patient eindeutig angegeben werden, in der Regel durch Vor- und Nachnamen und weitere qualifizierende Daten wie z. B. Geburtsdatum, Wohnort und/oder eindeutigem Identifier. Eine klare Benennung des Arzneimittels ist erforderlich. Entweder durch Benennung eines Fertigarzneimittels oder durch Angabe von Wirkstoff, Darreichungsform und Einzeldosisstärke. Bei der Wirkstoffverordnung ist die Angabe der Applikationsform und des Applikationsweges zwingend erforderlich. Weiterhin muss die verordnete Dosierung angegeben werden und die beabsichtigte Therapiedauer, letzteres zumindest bei zeitlich begrenzter Therapie.

Die Verordnung von Bedarfsmedikation muss über die Verordnung von Dauermedikation hinaus zusätzliche Informationen enthalten:

1. Sie erfordert immer die Angabe eines präzise beschriebenen Bedarfsgrundes für den Einsatz des Arzneimittels. Darunter ist neben der Benennung der allgemeinen Indikation die Angabe eines konkreten Bedarfs, z. B. eines Symptoms und der zur Indikationsstellung geforderten Ausprägung des Symptoms erforderlich. Dieses muss für Pflegekräfte, aber auch für Patienten, also laienverständlich und vor allem unmissverständlich, formuliert sein. Ebenfalls angegeben werden müssen mögliche Kontraindikationen der Anwendung der Bedarfsmedikation, natürlich ebenfalls laienverständlich.
2. Die Angaben zur Dosierung eines Bedarfsarzneimittels gehen über die Dosierungsangaben bei Dauer- und Akutmedikation hinaus, da häufig ein von der Ausprägung des Bedarfsgrundes und/oder der Wirksamkeit der Gabe abhängiger Dosierungsspielraum vorgesehen ist. Daher ist es erforderlich, neben der initialen Einzeldosis, die maximale Einzeldosis und gegebenenfalls die Schritte der möglichen Einzeldosissteigerung anzugeben. Auch in Fällen, in denen eine Einzeldosisreduktion sinnvoll sein kann und ohne Rücksprache mit dem Arzt möglich sein sollte, muss dies bei der Verordnung festgelegt werden. Ebenso sollte der Mindestabstand der Einzelgaben, die maximal mögliche Anzahl von Gaben pro Tag und – sofern dies zutrifft – eine maximale Therapiezyklusdauer angegeben werden. Maximale Tagesdosis und Gesamtdosis für einen Behandlungszeitraum sind bei einigen Substanzen ebenfalls anzugeben, z. B. für Colchicin in der Behandlung des Gichtanfalls.
3. Dauer der Gültigkeit der Verordnung: Wie bei jedem verordneten Arzneimittel ist auch bei der Bedarfsmedikation die Verordnung in regelmäßigen Abständen auf Fortbestehen der Indikation und Angemessenheit zu überprüfen. Dies ist zumindest immer dann erforderlich, wenn sich entweder der Gesundheitszustand des Patienten

oder die Arzneimitteltherapie des Patienten ändert. Die zeitliche Begrenzung der Verordnung von Bedarfsmedikation kann als Hilfsmittel dienen, um sicherzustellen, dass die inhaltliche Notwendigkeit der Verordnung vom Verordnenden sicher zeitnah wahrgenommen und überprüft wird und wird daher empfohlen.

Tabelle 1: Angabe zur ärztlichen Verordnung von Bedarfsmedikation

Was	Angabe von
Patientendaten	Name, Alter (Geburtsdatum), Geschlecht, ggf. Station und Zimmernummer
Arzneimittel	Fertigpräparatename mit Stärke und bzw. oder Wirkstoffbezeichnung mit Stärke
Darreichungsform	Art der Darreichung (Tablette, Kapsel, Spritze) und Applikation (p.o., i.m., s.c., i.v.)
Indikation	Bedarfsgrund, z. B. Symptom (Ausprägung), zu prüfende Kontraindikationen (Beurteilungsunterstützung)
Dosierung	minimale und maximale Einzeldosis, maximale Tagesdosis, maximale kumulative Dosis
Applikationsfrequenz	minimale und maximale Applikationsfrequenz, Mindestabstand zwischen den Gaben
Hinweise	Einnahmezeitpunkt, nicht gleichzeitig einzunehmende Nahrungsmittel, besondere Einnahmemodalitäten, Managementhinweise für mögliche Nebenwirkungen

Anforderungen an die Anwendung von Arzneimitteln als Bedarfsmedikation

Bedarfsmedikation kann sowohl vom Patienten, den ihn unterstützenden Angehörigen oder – z. B. in Gesundheitseinrichtungen – Pflegekräften angewendet werden. Alle diese benötigen eindeutig und verständlich formulierte Bedarfsgründe und Anwendungshinweise, wie oben dargestellt. Hinweise auf Anwendungsbeschränkungen (z. B. zulässige Maximaldosen) sind für Patienten besonders wichtig und wirksam zur Verbesserung der AMTS: Die Verwendung eines „Take-Wait-Stop“-Labels ist hier ein wirksames Mittel, welches das Risiko der Einnahme einer zu hohen Dosierung durch Patienten verringert (1). Diese Form der Anwendungshinweise zielt auf die drei wichtigsten Komponenten der patientenbezogenen Arzneimitteltherapie: Dosierung (Take), Intervall (Wait) und maximale Tagesdosis (Stop).

Besondere Regelungen gelten für die Anwendung von Bedarfsmedikation durch Pflegekräfte (siehe auch MDK-Anleitung zur Qualitätssicherung nach §112, 114 SGB XI). Grundsätzlich ist es dem Pflegepersonal untersagt, Arzneimitteltherapie ohne ärztliche Verordnung zu initiieren. Ärztliche Verordnung vorausgesetzt, kann die Aufgabe der Applikation von Medikamenten vom Arzt an das Pflegepersonal übertragen werden, wobei die Verantwortung für die Therapie beim Arzt verbleibt. Für diesen Fall müssen eindeutig definierte Anweisungen zur Anwendung – wie dargestellt – vorliegen. Häufig fehlt jedoch bei der Verordnung von Bedarfsmedikation die Angabe der maximalen Einzeldosis und der maximalen täglichen Applikationsfrequenz (2). Dies kann zu Medikationsfehlern bei der Applikation der Arzneimittel durch Pflegekräfte oder durch Patienten führen.

Insbesondere bei Arzneimitteln, bei deren Einnahme zur Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen besondere Einnahme-/Anwendungsvorschriften zu beachten sind, sind diesbezügliche Hinweise für den Anwender zwingend zu geben.

Sofern Pflegende die Bedarfsmedikation steuern, ist eine adäquate Dokumentation der Therapie von diesen vorzunehmen. Anforderungen an die Dokumentation sind in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt. Sie umfasst neben der Beschreibung des jeweiligen Bedarfsgrundes den Beleg jeder einzelnen Gabe mit Datum, Uhrzeit und Dosis sowie die Dokumentation von Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Tabelle 2: Anwendungsanforderungen von Bedarfsmedikation für die Pflegekräfte

Anforderung	Anwendung
Entscheidungsfindung	Bedarfsgrund gemäß Verordnung
Beachtung der Einnahmehinweise	Medikationsgabe gemäß Vorschrift
Dokumentation	schriftliche Festhaltung von Bedarfsgrund, Stattfinden oder Auslassen der Gabe, Dosierung, Datum und Uhrzeit, verabreichende Pflegekraft
Therapieüberwachung	Kontrolle der Verträglichkeit (Nebenwirkungen/UAW), Wirksamkeit und Vitalparameter

Studien zu Anwendung und Risiken von Bedarfsmedikation

In einer Untersuchung in 13 australischen Pflegeheimen wurden 35 % der Arzneimittel als Bedarfsmedikation verordnet (3). Obwohl Bedarfsmedikation insbesondere in Pflegeheimen ein häufig genutztes Therapieprinzip ist, gibt es wenig systematische Untersuchungen zu deren Einsatz, Wirksamkeit und Sicherheit. Die meisten Untersuchungen dazu wurden in Pflegeheimen oder psychiatrischen Krankenhausabteilungen durchgeführt. Am häufigsten untersucht wurden dabei psychotrope Arzneimittel als Bedarfsmedikation.

Aufgrund des Verfügbarmachens von Anwendungsleitlinien zu diesen Arzneimitteln (z. B. Haloperidol) für Pflegekräfte wurde gezeigt, dass diese Richtlinien ohne vermehrte Arzttrübsprache die Anwendung von antipsychotischen Bedarfsmedikamenten signifikant vermindern können (4). Da die Wahrnehmung der Notwendigkeit von Bedarfsmedikation bei Arzt und Pflege unterschiedlich sein kann, ist die standardisierte Verordnung der Bedarfsmedikation ein wichtiges Instrument zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (2).

Dass Bedarfsmedikation ein relevantes Interaktionsrisiko beinhalten kann, zeigt eine Untersuchung bei 323 stationären Patienten in der Psychiatrie. Jeder 5. hatte ein Interaktionsrisiko durch CYP2D6- oder CYP3A4-abhängige Dauer- und Bedarfsmedikation (5). Eine Überprüfung der Bedarfsmedikation auf mögliche Wechselwirkungen mit anderen verordneten Arzneimitteln ist daher erforderlich. Dies gilt auch für die regelmäßige Überprüfung der Indikation der Verordnung. In einer Untersuchung in 20 Pflegeheimen zeigen die Autoren, dass 47 % der Patienten die verordnete Bedarfsmedikation gar nicht benötigen (6). Evidenz für die Entscheidung über den Einsatz von Bedarfsmedikation fehlt weitgehend (7), obwohl Bedarfsmedikation häufig verordnet wird.

Auch die Dokumentation von Bedarfsmedikation ist häufig lückenhaft. So zeigte eine Studie in bis zu 81 % der Fälle keine Dokumentation des Anwendungsgrundes und in bis zu 92 % keine Dokumentation der Wirksamkeit (8). Eine weitere Studie bestätigt dies: Bei 48 % der Gaben fehlte die Angabe des Bedarfsgrundes, bei 64 % fehlte eine Angabe zur Wirkung (9).

Zu den ökonomischen Aspekten der Bedarfsmedikation gibt es kaum Untersuchungen. Eine Studie zeigte, dass durch „stop-order policies“ die Häufigkeit der Nutzung von Bedarfsmedikation von 4,1 auf 2,1 Arzneimittel pro Patient – also fast um 50 % – gesenkt werden konnte. Es handelt sich hierbei um eine Strategie, deren Grundgedanke darin besteht, durch automatisches Absetzen bestimmter Medikation – nach einem vorher definierten Zeitraum – eine zu lange Therapiedauer zu verhindern und Kosten einzusparen. Auch wurde gezeigt, dass die Einzelverblisterung von Bedarfsmedikation die Arzneimittelkosten erheblich reduzieren kann (10).

Die Qualität der Pharmakotherapie lässt sich durch regelmäßige systematische Überprüfung der Arzneimitteltherapieverordnungen verbessern. Für eine regelmäßige Evaluation der Arzneimitteltherapie durch ein multidisziplinäres Team (Ärzte und Apotheker) zeigte eine Untersuchung eine Reduktion von arzneimittelbezogenen Problemen in Altenheimen um mehr als die Hälfte (von 2,6 auf 1,0 pro Bewohner) (11).

Eine US-amerikanischen Studie zeigte außerdem, dass durch strukturierte Überprüfung der Medikation eine Senkung der Kosten für die Bedarfsmedikation um ein Drittel erreicht werden kann (12).

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Fazit für die Praxis

- Die Verantwortung der zu gewährleistenden Arzneimitteltherapiesicherheit im Rahmen der Bedarfsmedikation liegt beim verschreibenden Arzt. Dies geschieht mittels eindeutiger und vollständiger Verordnung der Medikamente und der dazugehörigen Anwendungshinweise.
- Die ärztliche Verordnung muss die im Text beschriebenen Informationen umfassen, sodass eine Gabe bzw. Einnahme unmissverständlich erfolgen kann. Ein Hilfsmittel stellt hierbei das sogenannte „Take-Wait-Stop“-Label dar, das in amerikanischen Studien eine positive Wirkung im Hinblick auf die Verringerung der Anzahl der Einnahmefehler gezeigt hat.
- Ebenso ist die zeitliche Befristung und regelmäßige Kontrolle der Therapie mit Bedarfsmedikationen ein zu beachtender Faktor, um die adäquate Arzneimitteltherapie des Patienten auf Dauer sicherzustellen und Risiken zu minimieren.

Literatur

- 1 McCarthy DM, Davis TC, King JP et al.: Take-Wait-Stop: a patient-centered strategy for writing PRN medication instructions. J Health Commun 2013; 18 Suppl 1: 40-48.
- 2 Oh SH, Woo JE, Lee DW et al.: Pro Re Nata Prescription and Perception Difference between Doctors and Nurses. Korean J Fam Med 2014; 35: 199-206.
- 3 Stokes JA, Purdie DM, Roberts MS: Factors influencing PRN medication use in nursing homes. Pharm World Sci 2004; 26: 148-154.
- 4 Al-Sughayir MA: Administered antipsychotic pro re nata medications in psychiatric inpatients. Pre- and post-accreditation comparison. Saudi Med J 2014; 35: 172-177.
- 5 Davies SJ, Lennard MS, Ghahramani P et al.: PRN prescribing in psychiatric inpatients: potential for pharmacokinetic drug interactions. J Psychopharmacol 2007; 21: 153-160.
- 6 Brown CH, DeSimone EM: Use of PRN medications in skilled nursing facilities. Contemp Pharm Pract 1980; 3: 209-215.
- 7 Usher K, Holmes C, Lindsay D, Luck L: PRN psychotropic medications: the need for nursing research. Contemp Nurse 2003; 14: 248-257.
- 8 Lindsey PL, Buckwalter KC: Administration of PRN medications and use of nonpharmacologic interventions in acute geropsychiatric settings: implications for practice. J Am Psychiatr Nurses Assoc 2012; 18: 82-90.
- 9 Geffen J, Sorensen L, Stokes J et al.: Pro re nata medication for psychoses: an audit of practice in two metropolitan hospitals. Aust N Z J Psychiatry 2002; 36: 649-656.
- 10 Brown CH: Automatic stop-order policy for PRN medications in skilled nursing facilities. Contemp Pharm Pract 1981; 4: 59-63.
- 11 Davidsson M, Vibe OE, Ruths S, Blix HS: A multidisciplinary approach to improve drug therapy in nursing homes. J Multidiscip Healthc 2011; 4: 9-13.
- 12 Kojima G, Bell C, Tamura B et al.: Reducing cost by reducing polypharmacy: the polypharmacy outcomes project. J Am Med Dir Assoc 2012; 13: 818:e11-15.

Frau Annika Demuth,
Saarbrücken
a.demuth@rpdoc.de

Prof. Dr. med. Daniel Grandt,
Saarbrücken
dgrandt@klinikum-saarbruecken.de

Dr. med. Klaus Radecke,
Saarbrücken
kradecke@klinikum-saarbruecken.de

In eigener Sache

Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“

Der Leitfaden der AkdÄ „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“ bietet eine Orientierung zur Indikation und zum Einsatz von oralen Antikoagulanzen bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern. Er liegt jetzt in 2., überarbeiteter Auflage vor. Experten der AkdÄ haben den aktuellen Erkenntnisstand analysiert und geben Empfehlungen zur Verordnung für Ihren Praxisalltag – selbstverständlich unabhängig von den Interessen pharmazeutischer Unternehmer!

Besprochen werden alle in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: die Vitamin-K-Antagonisten, der direkte Thrombinhemmer Dabigatran und die Faktor-Xa-Hemmer Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban, sowie das einzige bisher vorliegende Antidot Idarucizumab, das die Wirkung von Dabigatran neutralisieren soll.

Der Leitfaden ist online verfügbar unter: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/>.

AkdÄ

Arzneimittelinnovationen: Nutzen, Schaden, Profit

Bericht über die Jubiläumsveranstaltung

aus Anlass des 50. Jahrgangs DER ARZNEIMITTELBRIEF

Zusammenfassung

Wir berichten über das Symposium zum 50-jährigen Bestehen der pharmunabhängigen Arzneimittelzeitschrift „Der Arzneimittelbrief“: Arzneimittelinnovationen: Nutzen, Schaden, Profit.

Zieschang, M.

Rosien, U.

Abstract

We report on the symposium on the occasion of the 50th anniversary of the independent drug bulletin „Der Arzneimittelbrief“: Innovation in drugs: benefit, damage, profit.

Einleitung

1967 gründeten Herbert Herxheimer, Manfred Schwab und H. W. Spier den Arzneimittelbrief. Herbert Herxheimer war der Vater von Andrew Herxheimer, der wenige Jahre zuvor eine unabhängige Arzneimittelzeitschrift in England gegründet hatte, das bis heute erscheinende „Drug and Therapeutics Bulletin“.

In Deutschland gibt es vier von der pharmazeutischen Industrie unabhängige Arzneimittelzeitschriften: den Arzneimittelbrief (AMB), das arznei-telegramm (a-t), den BUKO Pharma-Brief und Arzneiverordnungen in der Praxis (AVP). Gemeinsam gehören sie der internationalen Vereinigung pharmunabhängiger Arzneimittelzeitschriften an (International Society of Drug Bulletins, ISDB). Als Erweiterung ist inzwischen mit „Gute Pillen schlechte Pillen“ eine fünfte Zeitschrift entstanden, die unabhängige Informationen für Patienten liefert.

Zur Feier seines 50. Jahrgangs veranstaltete der Arzneimittelbrief ein Symposium in Berlin

Die Redaktion der AVP hat nachfolgend Auszüge dieser Veranstaltung zusammengestellt, die mit unseren eigenen Intentionen übereinstimmen.

Auf dem Symposium berichtete Dietrich von Herrath, einer der Herausgeber, in einem launigen Vortrag, warum die Zeitschrift gegründet wurde. In der Einführung zur 1. Auflage im Januar 1967 stand dazu: „Damit beabsichtigen wir, den Ärzten zu helfen, sich ein Urteil über neue Arzneimittel zu bilden und das besser Geeignete vom weniger Gesicherten zu unterscheiden.“

Erstes Motiv war, bei der zunehmenden Flut von Arzneimitteln die Auswahl zu erleichtern. Die Schwierigkeit bestand damals darin, sich Originalpublikationen zu beschaffen. Heute muss man eher unter einer Vielzahl von Artikeln diejenigen auswählen, die wirklich relevant und verlässlich sind. Außerdem sollte die Einflussnahme der pharmazeutischen Industrie auf das Ordnungsverhalten der Ärzte begrenzt werden. Eine rationale Arzneimitteltherapie wollte man fördern, die nach heutigem Verständnis Evidenz basiert sein

sollte. Im Prinzip hat sich an diesen Grundsätzen bis zum heutigen Tage nichts geändert. Weiter ging von Herrath auf Interessenkonflikte in der Medizin ein, die sich aus Verbindungen zur pharmazeutischen Industrie ergeben können. Hier findet ganz langsam ein Umdenken statt, obwohl auf diesem Gebiet sicher noch viel zu tun bleibt. Auch das „disease mongering“, also das Erfinden von Krankheiten, beleuchtete er kritisch.

Eine frühe gerichtliche Auseinandersetzung des Arzneimittelbriefes gegen die Firma Merck ging verloren: Ein Vitamin-B12-Präparat wurde mit der Versprechung beworben, es würde gegen Schulumüdigkeit helfen. Damals konnte die pharmazeutische Industrie erfolgreich vor Gericht argumentieren, dass ja eine positive Wirkung nicht ausgeschlossen sei.

Jochen Schuler, der Mitherausgeber der österreichischen Ausgabe des Arzneimittelbriefes berichtete in seinem Beitrag über Marketing Strategien der Pharmafirmen. Er zeigte dabei zu Beginn eine Grafik aus der Washington Post von 2015. Mit Ausnahme einer einzigen Pharmafirma überstiegen bei allen die Kosten für Verkauf und Marketing die für Forschung und Entwicklung, teilweise sogar um ein Vielfaches. Aber auch die Forschung selber wird als Marketinginstrument verwendet, da der größte Teil der Studien von Pharmafirmen gesponsert wird und damit direkt abhängig ist. Die öffentliche Hand oder Krankenkassen spielen bei der Förderung von Untersuchungen nur eine untergeordnete Rolle. In der EU sind 70 % der Studien aus dem privatwirtschaftlichen Sektor und nur 30 % öffentlich finanziert. Bei jeder durch die Industrie geförderten Studie besteht die Gefahr, dass Datenerhebung und Auswertung durch die Interessen des Sponsors geprägt sind. Solche Untersuchungen kommen viel häufiger zu einem günstigen Ergebnis (ca. 50 %) als Studien, die von unabhängigen Stellen wie zum Beispiel den National Institutes of Health (ca. 20 %) gefördert werden.

Eine weitere Möglichkeit, die Verordnung eines neuen Medikaments zu fördern, sind sogenannte „seeding trials“ (Anwendungsbeobachtungen): Dabei werden bereits zugelassene Arzneimittel unter „Alltagsbedingungen“ beforscht. Diese Studien werden praktisch nie publiziert und sind in der Regel wissenschaftlich wertlos. Die teilnehmenden Ärzte erhalten eine Aufwandsentschädigung, die Studien dienen allein der Absatzsteigerung und der Datensammlung des ärztlichen Ordnungsverhaltens.

Wie Forschungsergebnisse bekannt gemacht werden, ist ebenfalls Teil des Marketingprozesses. Publikationen werden im Vorhinein genau geplant, Autoren und Journals ausgewählt, die Informationen am besten verbreiten. Meinungsführer („key opinion leaders“), die die Nachricht weiter unter die Ärzte bringen sollen, werden gezielt angesprochen.

Spezialisierte Unternehmen beraten Pharmafirmen, wie ihre Ziele in welchen Zeitschriften am besten zu erreichen sind.

Am Beispiel der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI = „selective serotonin reuptake inhibitors“ aus der Gruppe der Antidepressiva) wird gezeigt, dass von insgesamt 74 Studien, die über diese Antidepressiva durchgeführt wurden, 97 % aller Studien mit positivem Ergebnis veröffentlicht wurden, während 95 % aller Negativ-Studien nie das Licht der Öffentlichkeit erblickten. Dies betrifft 27 % aller behandelten Studienpatienten, über die so in der Literatur keine Ergebnisse verfügbar sind. Jochen Schuler zitiert Ioannidis (1): „Der Kardinalfehler ist, dass man der Industrie die Beweis-

führung für den Wert ihrer eigenen Produkte überlässt. Dies führt zwangsläufig dazu, dass die Studien oft sehr tendenziell sind und mehr dem Zweck der Produktwerbung als der Wahrheitsfindung dienen.“

Er beschreibt ebenfalls den Wert kostenloser Mahlzeiten durch Pharmafirmen auf das Verordnungsverhalten von Ärzten: Obwohl der mittlere Wert dieser Mahlzeiten unter 20 Dollar lag, wurde dadurch die Verordnungsrate einzelner Medikamente teilweise verdoppelt. Nicht immer kann der Einfluss der Werbung auf das ärztliche Verschreibungsverhalten so gut nachgewiesen werden, er ist aber vermutlich erheblich (Anmerkung der Redaktion: Dieser Zusammenhang ist auch namensgebend für die Ärzteinitiativen „No free lunch“ bzw. MEZIS („Mein Essen zahl‘ ich selbst“).

Beate Wieseler vom IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) berichtete über den Nutzen unabhängiger Informationen aus der frühen Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). Bei 147 bis zum Oktober dieses Jahres vorgenommenen Bewertungen wurde bei 56 % der Arzneimittel kein Zusatznutzen festgestellt. Insbesondere sieht sie als wesentlichen Fortschritt, dass in diesem Verfahren Studienberichte und Zulassungsunterlagen vom IQWiG angefordert werden können. Sie nennt dafür zwei Beispiele:

In der Originalpublikation zu Linagliptin im Lancet (2) wurde im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen festgestellt, dass bei vergleichbarer Reduktion des HbA_{1c} deutlich weniger Hypoglykämien aufgetreten seien. Dabei fällt auf, dass in der Publikation nur 504 Patienten verzeichnet sind, fordert man den Originalstudienbericht an, ist plötzlich von 1519 Patienten die Rede. Außerdem wurde für Linagliptin eine feste Dosis gewählt, während das Vergleichspräparat, ein Sulfonylharnstoff, anfangs nach Wirkung titriert wurde. Die deutlich höhere Rate an Hypoglykämien trat aber im Wesentlichen in diesen ersten Studienwochen auf. Später ist dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar. Hätte man nur der Originalpublikation geglaubt und nicht die Originalstudiendaten angefordert, wäre man diesem „Aufhübschen“ der Ergebnisse niemals auf die Spur gekommen. In einer Publikation von Köhler (3) im British Medical Journal wird dieser Informationsgewinn durch das AMNOG auch sehr anschaulich grafisch dargestellt.

Ein weiteres Beispiel ist Regorafenib: Hier wurde vom IQWiG bemängelt, dass zwar Daten zur Lebensqualität in der Zulassungsstudie erhoben, diese aber im Dossier nicht angemessen berücksichtigt wurden. Über zwei Jahre seien diese Daten und deren Auswertung immer wieder angefordert worden, schließlich sei eine Auswertung zugeschickt worden, in der statistischen Auswertung durch das IQWiG kamen jedoch deutlich andere Ergebnisse heraus.

Ein negatives Beispiel für verloren gegangene Transparenz kommt aus Großbritannien: Beim NICE (National Institute for Health and Care Excellence) müssen unter bestimmten Bedingungen Ergebnisse von Studien, teilweise ganze Tabellen, geschwärzt werden. Aus diesen Studienunterlagen ist praktisch nichts mehr herauszulesen.

Software-Firmen haben sich angeboten, die Tabellenerstellung für das AMNOG-Dossier im Sinne der pharmazeutischen Industrie zu automatisieren. Das beworbene „P-Value Cockpit“ soll es ermöglichen, sehr übersichtlich alle für die „value-story“, also die Sicht des Herstellers, wesentlichen Daten und Informationen auf einen Blick zu bewerten. Ver-

schiedene Verfahren – unter anderem ein sogenanntes „re-fishing“ – sollen es ermöglichen, positive Ergebnisse herauszuarbeiten, welche so bislang dem Unternehmer selbst nicht bekannt waren.

In Diskussionsbeiträgen von Teilnehmern des AMB-Symposiums aus Italien und Frankreich wird betont, wie sehr uns andere europäische Länder um die Möglichkeit der frühen Nutzenbewertung und die Möglichkeit zur Anforderung von Studienunterlagen beneiden.

Gianni Tognoni aus Mailand vom Pharmakologischen Institut Mario Negri trug vor, wie schwer es ist, wissenschaftliche Studien gegen gefährliche oder nutzlose Medikamente durchzuführen, da sich nur selten ein Sponsor hierfür findet. Ist eine solche Studie dann doch einmal durchgeführt, ist es schwer, sie zur Publikation zu bringen, da fast alle Journals lieber über positive Ergebnisse berichten.

Christophe Kopp, Allgemeinmediziner aus Paris, berichtet als Herausgeber über die wohl weltweit größte internationale pharmaunabhängige Arzneimittelzeitschrift „La Revue Prescrire“. Diese erscheint mittlerweile gekürzt auch in einer ins Englische übersetzten Fassung. Ca. 130 Redaktionsmitglieder erstellen Beiträge über praktisch jedes neu in Frankreich zugelassene Arzneimittel. Die Verbreitung ist riesig: 20–30 % aller zugelassenen Ärzte in Frankreich und ein nur unerheblich kleinerer Anteil an Apothekern beziehen diese Zeitschrift. C. Kopp betonte immer wieder, wie wichtig der Wert von Beiträgen ist, die ohne Interessenkonflikte entstehen. Außerdem versucht die Zeitung auch, aktiv in Brüssel Lobbyarbeit zu betreiben, um bestimmte negative Tendenzen zu beeinflussen. Aktuelles Beispiel ist „adaptive pathways“ – ein Mechanismus der beschleunigten Medikamentenbewertung, bei dem Medikamente ohne ausreichende Evidenz zugelassen werden können.

Wolf-Dieter Ludwig als Vorsitzender der AkdÄ und Mitherausgeber definiert in seinem Vortrag Aufgaben und Ziele in der Zukunft: Bei neuen Arzneimitteln dominieren Spezialpräparate, beschleunigte Verfahren zur Zulassung werden von der Arzneimittelindustrie angestrebt und teilweise schon durchgeführt, bei Leitlinien gibt es eine Vielzahl von Interessenkonflikten und bei neuen Wirkstoffen eine Explosion der Kosten. Dies sind genug wichtige Gründe, um pharmaunabhängige Arzneimittelzeitschriften weiterzuführen.

Er verweist auf einen einfachen Parameter für die Unabhängigkeit von Leitlinien, nämlich den Anteil an Autoren, die ohne Interessenkonflikt sind.

Ein Großteil der aktuellen Zulassung kostenträchtiger Medikamente betrifft Onkologika. Um die Preise hier eindämmen zu können, ist es notwendig, nicht nur Nutzen und Risiko der Medikamente zu vergleichen, sondern auch ihren Wert für individuelle Patienten bzw. das Gesundheitssystem insgesamt zu beurteilen.

Fazit

Ein kritisches Gegengewicht zu den durch die Pharmaindustrie gesteuerten Beurteilungen von neuen Arzneimitteln ist heute wichtiger denn je. Unabhängige Informationen werden dazu von AMB, a-t, BUKO Pharma-

Brief und AVP erstellt und verbreitet. Ein Schwerpunkt der AVP sind neben der kritischen Bewertung positive Empfehlungen zu einer rationalen Therapie.

Literatur

- 1 Ioannidis JP: Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. J Clin Epidemiol 2016; 73: 82-86.
- 2 Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T et al.: 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2012; 380: 475-483.
- 3 Kohler M, Haag S, Biester K et al.: Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015; 350: h796.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@me.com

Dr. med. Ulrich Rosien, Hamburg
u.rosien@ik-h.de

Erratum zum Artikel „Tolvaptan bei Zystennierenerkrankungen“ in AVP 2016; 43 (3): 152-155

Für 1/Serumkreatinin war die Differenz im Hinblick auf GFR-Verlust 1,2 ml/min pro Jahr (statt in 36 Monaten).

Bei Behandlungsbeginn wird mit 45 mg morgens begonnen, nachmittags werden 15 mg hinzugefügt. Die Tagesgesamtdosis beträgt 60 mg. Nach einem Monat wird morgens und nachmittags (statt nur nachmittags) um jeweils 15 mg (statt von 15 mg auf 45 mg) erhöht, sodass die Tagesgesamtdosis 90 mg beträgt. Nach einem weiteren Monat werden zu den 90 mg wieder je 15 mg (statt nachmittags 30 mg) hinzugefügt, sodass die Enddosis von 120 mg erreicht wird.

Wir bitten diese Fehler zu entschuldigen.

Nota bene: Tolvaptan wird mit unterschiedlichen Dosierempfehlungen unter unterschiedlichen Handelsnamen für jeweils andere Indikationen vertrieben: Jinarc® zur Behandlung von Zystennierenerkrankungen und Samsca® zur Therapie der Hyponatriämie beim Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion.

Für die Redaktion:

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@me.com

Erratum zum Artikel „Pharmakotherapie häufiger Kopfschmerzsyndrome“ in AVP 2016; 43 (4): 174-180

In Tabelle 2: „Medikamentöse Prophylaxe der Migräne“ sind die Dosisangaben für Propranolol und Metoprolol vertauscht worden. Die erste Zeile der Tabelle sieht korrekterweise so aus:

Tabelle 2: Medikamentöse Prophylaxe der Migräne

Wirkstoff	Dosis	Häufige Nebenwirkungen	Kontraindikationen (Auswahl)
Propranolol	40–240 mg	Müdigkeit, arterielle Hypotonie	AV-Block, Bradykardie, Asthma bronchiale
Metoprolol	50–200 mg		

Wir bitten diesen Fehler zu entschuldigen.

Für die Redaktion:

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt
mzieschang@me.com

Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2017

(<http://www.akdae.de/Fortbildung/Veranstaltungen/>)

- 28.01.2017** – Fortbildungsveranstaltung im Rahmen des 52. Ärztekongresses der Fachmesse Medizin
09.00–12.30 Uhr
Tagungsort: Landesmesse Stuttgart, Messepiazza 1, 70629 Stuttgart
- 08.04.2017** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Sachsen-Anhalt
10.00–13.45 Uhr
Tagungsort: Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften, Vortragssaal, Jägerbergstraße 1, 06108 Halle
- 22.04.2017** – Fortbildungsveranstaltung in Kooperation mit der Ärztekammer und der KV Hamburg
10.00–13.00 Uhr
Tagungsort: Ärztekammer Hamburg, Ebene 13, Raum 1, Weidestraße 122 b, 22083 Hamburg
- 01.05.2017** – Symposium im Rahmen des 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin:
„Halten Blockbuster, was sie versprechen?“
10.00–11.30 Uhr
Tagungsort: Congress Center Rosengarten, 68161 Mannheim
- 07.06.2017** – Symposium der AkdÄ im Rahmen der Medizinischen Fortbildungstage Thüringen
Uhrzeiten noch nicht bekannt
Tagungsort: Kaisersaal Erfurt, Futterstrasse 15/16, 99084 Erfurt
- 11.10.2017** – Gemeinsame Fortbildungsveranstaltung mit der Ärztekammer Berlin und der Apothekerkammer Berlin
19.30–21.00 Uhr
Tagungsort: Hörsaal im Kaiserin-Friedrich-Haus, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin

Wissenschaftliches Programm:

Lipidwirksame Therapie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ■ Neue Arzneimittel – ein Überblick ■ Neue orale Antikoagulanzen ■ Schmerztherapie ■ Fallbeispiele aus der Pharmakovigilanz ■ Medikationsfehler ■ Rationale Antibiotikatherapie

Als Fortbildungsveranstaltungen anerkannt.

Auskunft und Organisation: Karoline Luzar
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
Tel.: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555
E-Mail: Fortbildung@akdae.de, www.akdae.de



Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer.

Sie blickt auf eine mehr als 100-jährige Tradition zurück und besteht seit 1952 in ihrer heutigen Form. 40 ordentliche und etwa 130 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

Als Anfang des 20. Jahrhunderts die pharmazeutische Industrie entstand und begann, für ihre Produkte zu werben, wurde 1911 auf dem Kongress für Innere Medizin der Grundstein für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gelegt.

Die Aufgabe der seinerzeit berufenen Kommission sollte es sein, die Ärzteschaft durch Ärzte unabhängig und objektiv zu informieren. Dieses Ziel verfolgen wir bis zum heutigen Tag, u. a. mit dieser Publikation.

Impressum

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Redaktion

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
Prof. Dr. med. Michael Freitag
Dr. med. Ulrich Rosien
Dr. med. Michael Zieschang (V. i. S. d. P.)

Geschäftsstelle

PD Dr. med. Marios Paulides
Dr. rer. nat. Heribert Düppenbecker

Grafik & Layout, Satz, Schlussredaktion

Dipl.-Biol. Henry Pacht

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 12 08 64
10598 Berlin
Telefon: 030 400456-500
Telefax: 030 400456-555
E-Mail: avp@akdae.de
www.avponline.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017



Arzneiverordnung in der Praxis
ist Mitglied der International
Society of Drug Bulletins
(www.isdbweb.org)

Wir möchten darauf hinweisen, dass die in „Arzneiverordnung in der Praxis“ erscheinenden Publikationen prinzipiell den Charakter von Autorenartikeln – wie in jeder anderen Zeitschrift – haben.

Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis fehlen sollte.

Für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Angaben zur Dosierung und auch zu den Preisen kann keine Gewähr übernommen werden. Trotz sorgfältiger Recherche bitten wir Sie dringend, die aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen des jeweiligen Herstellers zu beachten.

Alle Artikel, die in dieser Zeitschrift veröffentlicht werden, sind urheberrechtlich geschützt, alle Rechte vorbehalten. Ohne schriftliche Erlaubnis des Verlages ist es verboten, Teile der Zeitschrift in irgendeiner Form zu reproduzieren.

© Alle Rechte vorbehalten. AkdÄ, Berlin 2017

