

Therapie-Info

Informationen für Vertragspartner

Neues am Sektor Diabetes

Inhalt

Vorwort	Seite 3
Neues am Sektor Diabetes	Seite 4
Neue Cholesterinsenker: PCSK9-Inhibitoren	Seite 11
Antibiotika – Wirken sie denn noch?	Seite 14
Für Sie gelesen: EMPA-REG-OUTCOME-Studie	Seite 18
Vasoprotektiva – oft verordnet bei unzureichender Evidenz	Seite 19
Schenkelhalsfraktur, und dann?	Seite 22

Impressum und Offenlegung gemäß §§ 24, 25 Mediengesetz

Medieninhaberin und Herausgeberin: Wiener Gebietskrankenkasse, gesetzliche Krankenversicherung,
Wienerbergstraße 15-19, 1100 Wien, UID Nummer: ATU 16250401

Kontaktadresse: Mag.^a Eva Maria Berthold, Medizinische Behandlungsökonomie,
Telefon: +43 1 601 22-2234, E-Mail: eva-maria.berthold@wgkk.at

Vertretungsbefugte Organe der Wiener Gebietskrankenkasse:

Obfrau Mag.^a Ingrid Reischl, 1.Obfrau- Stellvertreter KommR Prof. Dr. Paulus Stuller,
2.Obfrau-Stellvertreter Bundessekretär Manfred Anderle,

Generaldirektor HR Ing. Mag. Erich Sulzbacher, Generaldirektor-Stellvertreter Mag. Johann Mersits

Aufsichtsbehörde: Die österreichische Sozialversicherung unterliegt der Aufsicht des Bundes.

Oberste Aufsichtsbehörde ist das Bundesministerium für Gesundheit.

Erscheinungsweise: unregelmäßig ca. 4x jährlich

Die Publikation und alle darin enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt.

Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die Meinung der Autorin/des Autors und nicht der Redaktion wieder. Sämtliche zur Verfügung gestellten Informationen und Erklärungen sind unverbindlich, die Wiener Gebietskrankenkasse übernimmt keine Gewähr oder Haftung für deren Richtigkeit oder Vollständigkeit und es können daraus keinerlei Rechtsansprüche begründet werden. Ebenso ist eine Haftung der Autoren ausgeschlossen.

Grundlegende Richtung des periodischen Mediums:

Fach- und Informationsblatt für die Vertragspartner/innen der Wiener Gebietskrankenkasse und Entscheidungsträger/innen im Wiener Gesundheitssystem

Druck: Wiener Gebietskrankenkasse, Wienerbergstraße 15-19, 1100 Wien

Satz- und Druckfehler vorbehalten

Bildquelle: Shutterstock, Bilderbox, WGKK und BGKK

Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Genehmigung der WGKK gestattet

Vorwort

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

die aktuelle Ausgabe beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit neuen Entwicklungen in der Behandlung von Diabetikerinnen und Diabetikern. Weiters wird in der Rubrik „für Sie gelesen“ die EMPA-REG-Outcome-Studie zu Empagliflozin thematisiert.

Über die neue Wirkstoffklasse der PCSK9-Inhibitoren informiert der Artikel von Univ. Prof. Dr. Freissmuth vom Pharmakologischen Institut der MedUni Wien.

„Antibiotika – Wirken sie denn noch?“ widmet sich der Sensibilisierung für die immer größer werdende Problematik der antimikrobiellen Resistenzen.

Der Beitrag zu Vasoprotektiva beschäftigt sich mit Verordnungszahlen und dem Aspekt der Polypharmazie. Der abschließende Artikel dieser Ausgabe beleuchtet die Analyse der Sterblichkeit nach Schenkelhalsfrakturen und die der osteoporoserelevanten medikamentösen Versorgung.

Ich wünsche Ihnen einen schönen und erholsamen Sommer,

Mag.^a pharm. Dora Müller
Pharmazeutin in der Abteilung
Medizinische Behandlungsökonomie

Neues am Sektor Diabetes

Disease Management Programm (DMP) „Therapie Aktiv“ für Diabetes Typ 2 - Patienten

Im März 2015 wurden die Ergebnisse der Evaluierung des Disease Management Programmes „Therapie Aktiv“ für Typ 2–Diabetiker im Rahmen einer Pressekonferenz präsentiert.

Die Beobachtungsstudie wurde von der Medizinischen Universität Graz, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, durchgeführt unter Verwendung von LEICON-Daten der Sozialversicherungsträger [1]. Die Ergebnisse zeigen, dass im Programm betreute Diabetikerinnen und Diabetiker bei allen Zielgrößen besser abschneiden als nicht teilnehmende Diabetikerinnen/Diabetiker.

Teilnehmende Patientinnen/Patienten verbringen durchschnittlich 2,3 Tage weniger im Spital, Schlaganfälle und Herzinfarkte treten um ca. 10 % weniger häufig auf und auch die Sterblichkeitsrate ist um signifikante 35 % niedriger.

Einzig die Arzteigenkosten sind bei nicht am Programm teilnehmenden Patientinnen/Patienten um rund 11,5 % niedriger.

Dies begründet sich in der regelmäßigen und umfassenden Betreuung der Patientinnen/Patienten im Rahmen des Programms.

Insgesamt fallen jedoch für Diabetiker im Programm 11 % weniger Kosten an.

Von der STGKK und dem EBM Review Center der Medizinischen Universität Graz wurde in Abstimmung mit der Österreichischen Diabetes Gesellschaft ein neues Arzthandbuch bzw. Behandlungspfade für das DMP entwickelt, die medizinischen Inhalte wurden unter Berücksichtigung der aktuellsten vorliegenden Studiendaten modernisiert und angepasst.

Man kann getrost von einem Neuanlauf des Programmes sprechen!

Auch die strukturierte Patientenschulung wird



auf neue Beine gestellt. Ein österreichweites, flächendeckendes und vor allem einheitliches Schulungskonzept unter Einbeziehung eines Bewegungsmoduls ist in Ausarbeitung.

Die Teilnahme am DMP ist für alle Ärztinnen/Ärzte für Allgemeinmedizin und Fachärztinnen/Fachärzte für Innere Medizin möglich (Vertragspartnerinnen/Vertragspartner und Wahlärztinnen/Wahlärzte).

Nähere Informationen erhalten Sie bei Mag.^a Martina Rossa

(Tel.: +43 1 601 22-4309,
martina.rossa@wgkk.at)

und auf der Homepage von Therapie Aktiv
(www.therapie-aktiv.at.)

Bundesweite Regelung zur Maximalabgabemenge von Blutzuckerteststreifen

Seit 1.1.2016 wird die neue bundesweite Richtlinie zur Abgabe von Blutzuckerteststreifen zur Selbstmessung auf Kassenkosten umgesetzt. Diese wurde von der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und dem Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger erarbeitet. Die Richtlinie ist medizinisch schlüssig und nachvollziehbar, beruht auf geprüfter Evidenz und ist ökonomisch sinnvoll. Weiters führt sie zu einer Gleichstellung der Versicherten in ganz Österreich was die Diabetikerversorgung anbelangt.

Die entsprechend der jeweiligen Therapieform vorgesehenen Höchst-Abgabemengen an Blutzuckerteststreifen:

Therapie und empfohlene Messungen	3-Monats-Bedarf	Therapie-Kürzel (zur Angabe auf der Verordnung)
Basis Bolus Therapie	650 Stk.	FIT
Insulinpumpentherapie	650 Stk.	CSII
schwängere Diabetikerinnen	650 Stk.	FIT-S
Gestationsdiabetes	550 Stk.	GDM
basisunterstützte orale Therapie (z. B. Bed-Time-Insulin) 1 x täglich und ein 7-Punkt-Profil pro Woche	200 Stk.	BOT
alle anderen konventionellen Insulintherapien (z. B. Mischinsulin) ein 3-Punkt-Profil pro Tag oder drei bis vier 7-Punkt-Profile pro Woche	300 Stk.	CT
orale Antidiabetika, ein 7-Punkt-Profil pro Woche	100 Stk.	OAD
Lebensstil allein – keine medikamentöse Diabetesbehandlung, ein 7-Punkt-Profil pro Monat	50 Stk. zusätzlich 50 Stk. bei Manifestation 6-Monatsbedarf	LEB

Im Rahmen der Verordnung von Blutzuckerteststreifen sollte jedenfalls immer auf Plausibilität (Wie oft misst die Patientin/der Patient tatsächlich laut seinen Aufzeichnungen bzw. Protokollen im Blutzuckermessgerät? Stimmt dies mit der verordneten Menge überein?) und auf medizinische Sinnhaftigkeit geprüft werden, damit die Ökonomie der Verordnung gewahrt bleibt.

Zur Evidenzlage, was die Blutzuckerselbstmessung angeht, ist zu sagen, dass der Benefit für insulinpflichtige Diabetikerinnen/Diabetiker – egal ob Typ 1 oder Typ 2 - außer Zweifel steht. Es kommt zu einer Senkung des HbA1c und dadurch zu einer Reduktion der Spätkomplikationen, einer Erhöhung der Sicherheit (Reduktion von Hypoglykämien) sowie einer besseren Krankheitsbewältigung. Für nicht mit Insulin behandelte Diabetikerinnen/Diabetiker dürfte zumindest die signifikante HbA1c-Senkung mit der konsekutiven Reduktion der Folgeerkrankungen nicht zutreffen. Es gibt dazu divergierende Studienergebnisse, Metaanalysen zeigen jedoch, dass der Effekt der Blutzuckerselbstmessung bei diesen Patientinnen/

Patienten vor allem nach längerer Diabetesdauer maximal moderat ist. Trotzdem besteht Einigkeit, auch nicht insulinpflichtigen Diabetikerinnen/Diabetikern eine medizinisch sinnvolle Selbstmessungsfrequenz zu ermöglichen, da sie für die/den Einzelnen unter der Voraussetzung einer strukturierten Schulung zumindest einen (Stellen-)Wert im Krankheitsmanagement und folglich der Lebensqualität hat:

Patientinnen/Patienten, die ohne Medikamente durch Lebensstilmaßnahmen ihren Diabetes im Griff haben, empfiehlt sich ein 7-Punkt-Profil 1x pro Monat.

Diabetikerinnen/Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika behandelt werden, empfiehlt sich die Anfertigung eines 7-Punkt-Profiles pro Woche. Damit ist mit einer Abgabe von 100 Teststreifen/Quartal noch eine Reserve vorhanden für Sondersituationen wie z.B. Krankheit oder Verdacht auf Hypoglykämie.

Darüber hinausgehende Empfehlungen sind in der Regel medizinisch nicht nachvollziehbar und

können nur vorübergehend bzw. kurzfristig in Sondersituationen wie z.B. Kortisontherapie oder interkurrenten Infektionen sinnvoll sein.

Eine gute Übersicht über strukturierte Blutzuckertagesprofile gibt die IDF Guideline 2009 (Leitlinie der International Diabetes Federation) http://www.idf.org/sites/default/files/SMBG_DE.pdf

Aktuelle Position der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG) http://www.oedg.org/pdf/1302_OEDG_Leitlinien.pdf

GLP1-Analoga



Quelle Bild: Wikipedia

Seit 1.10.2015 steht mit Bydureon® (Exenatid) ein GLP1-Analogon im gelben (RE1)-Bereich des EKO zur Verfügung. Der Wirkstoff Exenatid wurde erstmals 1992 aus dem Speichel der giftigen nordamerikanischen Krustenechse *Heloderma suspectum* („Gilamonster“) isoliert. Heute wird er gentechnisch hergestellt. Schon seit 1902 (Bayliss und Starling) war bekannt, dass Duodenalschleimhautextrakt nach intravenöser Injektion beim Hund die Bauchspei-

cheldrüse „zur Saftproduktion anregt“.

Das Hormon GLP1 (glucagon like peptide) wird nach Aufnahme von Kohlenhydraten physiologischerweise im Dünndarm produziert und in den Blutkreislauf abgegeben.

Dies führt zur Steigerung der Insulinsekretion, zur Hemmung der Glukagonfreisetzung, zur Verzögerung der Magenentleerung sowie zur Appetithemmung im Zentralnervensystem. Allerdings hat das endogene GLP1 nur eine sehr kurze Halbwertszeit. Durch die synthetische Herstellung konnte, anders als beim natürlichen GLP1, ein pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil erreicht werden, das eine 1x wöchentliche Gabe ermöglicht.

Beim Ansuchen um Bewilligung von Bydureon® ist zwingend die EKO-Regel zu beachten.

Bei Patientinnen/Patienten mit Diabetes Typ II

- Die Behandlung mit Exenatid hat nur als *Drittlinien-Therapie nach Ausschöpfung der Therapiemöglichkeiten mit kostengünstigeren, oralen Erst- und Zweitlinientherapien aus dem EKO im Grünen und Gelben Bereich zu erfolgen (ATC Codes A10BA02, A10BB, A10BX02, A10BD, A10BG, A10BH).*
- Die Therapie darf nur ab einem HbA1c-Wert von 8,0 % begonnen werden.
- Die Behandlung mit Exenatid darf nur bei PatientInnen ab einem Body Mass Index von 30 kg/m² begonnen werden.
- Erstverordnung nur durch *Fachärztinnen/ Fachärzte für Innere Medizin mit Erfahrung auf dem Gebiet der Diabetes-Behandlung oder durch spezialisierte Zentren.*
- Angabe von *Ausgangsgewicht, -BMI und -HbA1c bei Therapiebeginn. Die Therapie wird nach 6 Monaten evaluiert, dabei muss eine Reduktion des HbA1c um 1 % und eine Gewichtsreduktion um mindestens 3 kg*

gegenüber dem Ausgangswert bei Therapiebeginn erreicht werden.

- Exenatid darf nur in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff, mit einem Thiazolidindion oder in Kombination mit Metformin und einem Thiazolidindion eingesetzt werden.
- Exenatid darf nicht mit Insulinen, DPP-IV-Hemmern, SGLT2-Hemmern oder Gliniden kombiniert werden.
- Exenatid darf nicht als Monotherapie eingesetzt werden.
- Kein Einsatz bei mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz.

Exenatid eignet sich für eine chef(kontroll)ärztliche Langzeitbewilligung für 6 Monate (L6).

Eine eventuelle Kostenübernahme für andere GLP1-Analoga kann sich nur auf medizinisch besonders begründete Einzelfälle beschränken und wird im Rahmen eines Bewilligungsantrages vom Ärztlichen Dienst der Kostenträger geprüft.

SGLT2-Hemmer

Die neueste Gruppe der auf den Markt gekommenen oralen Antidiabetika sind die SGLT2-Hemmer (sodium dependent glucose transporter).

Chemisch stammen diese von Phlorizin ab, einer Substanz, die in der Apfelbaumrinde enthalten ist. Schon 1835 extrahierten belgische Chemiker Phlorizin und studierten dessen Wirkung, nämlich die Induktion einer Glukosurie.

Es wurden zahlreiche experimentelle Studien betreffend Diabetes und den Kohlenhydratstoffwechsel mit den sogenannten „Phlorizin-Hunden“ durchgeführt. Von der Substanz ist zu lesen, dass sie „bei Hunden einen Harn erzeugt, der so süß ist wie bei Zuckerkranken“.

Die Wirkung der SGLT2-Hemmer beruht tatsächlich auf einer verstärkten Ausscheidung von Glukose mit dem Harn durch die Hemmung der renalen natriumabhängigen Glucosetransporter Typ 2 (SGLT2) in den Nieren-tubuli.

Dieser Wirkmechanismus ist unabhängig vom Insulinspiegel und von der Insulinsensitivität.

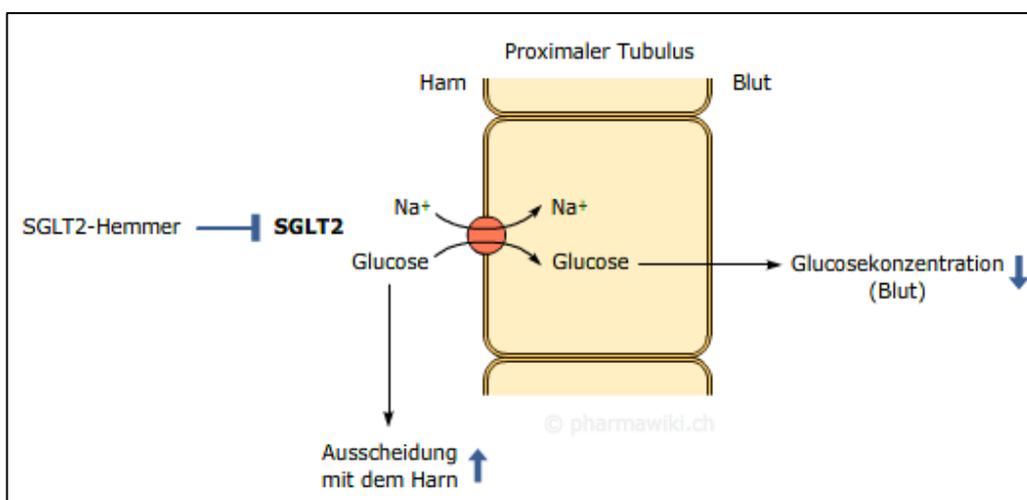


Abbildung Quelle: pharmawiki.ch

Der erste zugelassene SGLT2-Hemmer war 2012 Dapagliflozin. Das Spektrum hat sich mittlerweile um Canagliflozin und Empagliflozin erweitert (berücksichtigt Zulassung durch FDA und EMA), weitere Substanzen sind in Entwicklung.

In einer großen placebokontrollierten Studie (EMPA-REG OUTCOME Studie), die im September 2015 in Stockholm am EASD präsentiert und zeitgleich im NEJM [2] publiziert wurde, konnte gezeigt werden, dass der SGLT2-Hemmer Empagliflozin die kardiovaskuläre Mortalität bei Hochrisiko-Patientinnen/Patienten mit Typ-2-Diabetes schon innerhalb kurzer Zeit deutlich reduziert (-38 %). Auch die Gesamtsterberate wurde signifikant gesenkt (-32 %). Daten zu diesen Parametern werden für 2016 auch für die anderen SGLT2-Hemmer erwartet (Endpunktstudien DECLARE TIMI-58 für Dapagliflozin und CANVAS für Canagliflozin) und man darf gespannt sein, ob sie ähnlich ausfallen werden, da

der dahinterliegende Mechanismus derzeit noch nicht bekannt ist.

Was in der Studie, wie auch schon zuvor in den Zulassungsstudien, vermehrt beobachtet wurde, waren 4-mal häufigere genitale Infektionen und Urosepsen.

Die Langzeiteffekte auf Nierenfunktion und Knochenstoffwechsel sind noch unklar.

Es gibt Risikosignale, dass eventuell vermehrt Tumore und Knochenbrüche auftreten [3].

Empagliflozin, Dapagliflozin und Canagliflozin stehen unter einem „additional monitoring“ der EMA [4]. Dies bedeutet in der Praxis, dass jeder Anwender von der Zulassungsbehörde verstärkt dazu aufgefordert ist, allfällige Nebenwirkung bei der Verwendung der Substanzen zu melden. In Österreich sind diese Meldungen an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) zu richten.



Blutzuckerteststreifen-Abgabemengen
Gültig ab 1. Jänner 2016

Therapien	Abgabemengen
Sechsmonatsbedarf	
1 Lebensstil allein – keine medikamentöse Diabetesbehandlung (d.h. ein 7-Punkt-Profil pro Monat)	50 Stk.
1 bei Manifestation (erstmalige Diagnose)	einmalig 50 Stk plus
Dreimonatsbedarf	
2 Orale Antidiabetika (d.h. ein 7-Punkt-Profil pro Woche)	100 Stk.
3 BOT - basisunterstützte orale Therapie, (z.B. Bed-Time-Insulin) (d.h. eine Messung pro Tag und ein 7-Punkt-Profil pro Woche)	200 Stk.
4 Alle anderen Insulintherapien (d.h. ein 3-Punkt-Profil pro Tag oder drei bis vier 7-Punkt-Profile pro Woche)	300 Stk.
5 Gestationsdiabetes insulinpflichtig und nicht insulinpflichtig (Glukosetoleranzstörung während d. Schwangerschaft) 1)	550 Stk.
6 Schwangere Diabetikerinnen (Diab. mell. als Grunderkrankung) (d.h. bis zu sieben Messungen pro Tag)	650 Stk.
7 Basis Bolus Therapie	650 Stk.
8 Insulinpumpe	650 Stk.

Bitte Rückseite beachten!

Wiener **wgkk**
Gebietskrankenkasse
GESUNDHEITSVÉRBUND

16/43, 25.11.2015.

Information

Die Abgabemenge für den Drei- bzw. Sechsmonatsbedarf wurde in Abstimmung mit der **Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG)** festgelegt. Es handelt sich dabei um eine einheitliche Maßnahme, die von allen österreichischen Sozialversicherungsträgern mitgetragen wird.

Die in der Spalte Drei- bzw. Sechsmonatsbedarf angeführten Stückzahlen an Blutzuckerteststreifen ist als Höchstmenge zu verstehen, die von der WGKK zur Verfügung gestellt wird.

Diese Menge muss und darf nicht als genereller Anspruch betrachtet werden. Ein Anspruch besteht nur auf die medizinisch notwendige und ärztlich verordnete Menge. Bei begründeter medizinischer Argumentation kann im Einzelfall, **zeitlich befristet**, eine höhere Anzahl von Blutzuckerteststreifen nach Entscheidung durch den Medizinischen Dienst der Wiener Gebietskrankenkasse genehmigt werden.

1) Sollte bei unter Punkt 5 angeführten Gestationsdiabetikerinnen eine Umstellung auf Basis Bolus Therapie oder auf eine Insulinpumpe erfolgen, erhöht sich die Anzahl der Blutzuckerteststreifen auf die dafür vorgesehene Menge.

Wiener **wgkk**
Gebietskrankenkasse
GESUNDHEITSVÉRBUND

Substanzklasse	Wirkstoff	Präparat	Box	Erstattbare Kombinationsmöglichkeiten laut EKO-Regel bzw. lt. Zulassung (Grüne Box)							
				Metformin	Sulfonylharnstoffe	Repaglinid	Pioglitazon	DPP4-H.	SGLT2-H.	Bydureon	Insuline
Biguanide	Metformin	div. Anbieter			x	x	x	x	x	x	x
Sulfonylharnstoffe				x			x	x	x	x	x
Glinide	Repaglinid	Repaglinid		x				x nur Linagliptin			
Thiazolidindione oder Glitazone	Pioglitazon	div. Anbieter	IND	x	x			x	x außer Dapagliflozin	x	x
			RE1	x	x		x		x	x	x
DPP4-Hemmer	Sitagliptin	Januvia	RE1	x ¹⁾	x		x				x
	Vildagliptin	Galvus	RE1	x	x		x				x
	Saxagliptin	Onglyza	RE1	x ²⁾	x		x				x
	Alogliptin	Vipidia	RE1	x ³⁾	x		x				x
	Linagliptin	Trajenta	RE2	x	x		x				x
SGLT2-Hemmer	Dapagliflozin	Forxiga	RE1	x	x						x
	Canagliflozin	Invokana	RE1	x	x		x				x
	Empagliflozin	Jardiance	RE2	x	x		x	x			
Kombinationen	Metformin + Pioglitazon	Competact	RE1	x	x					x	
	Glimepirid + Pioglitazon	Tandemact	RE1					x			
	Metformin + Sitagliptin	Janumet Velmetia	RE1	x	x		x				x
	Metformin + Vildagliptin	Eucreas	RE1	x	x						x
	Pioglitazon + Alogliptin	Incesync	RE1	x ⁴⁾							
	Metformin + Saxagliptin	Komboglyze	RE1	x	x						x
	Metformin + Linagliptin	Jentaduo	RE2	x	x				x		x
	Metformin + Alogliptin	Vipdomet	RE1	x			x				x
	Metformin + Canagliflozin	Vokanamet	RE1	x	x		x				x
	Metformin + Empagliflozin	Synjardy	RE2	x	x		x	x			x
	Metformin + Dapagliflozin	Xigduo	RE1	x	x						x
GLP1-Analoga	Exenatid	Bydureon	RE1	x	x		x				
Insuline			alle Boxen	x	x		x	x	x		x

¹⁾ gilt nur für 100 mg²⁾ gilt nur für 5 mg³⁾ gilt nur für 25 mg⁴⁾ gilt nur für 25 mg

(Stand August 2016)

Literatur:

- Berghold A, Riedl R: Disease Management Programm „Therapie Aktiv – Diabetes im Griff“, Abschlussbericht zur Evaluierung, 2015
- Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Typ 2 Diabetes. N Engl J Med 2015.
- Arzneimittelbrief Jahrgang 49, November 2015
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf

Zur Autorin:

Dr. Groblschegg ist im Team Beratung der Abteilung Leistungsökonomie der NÖGKK beschäftigt. Neben der Kommunikation mit den Vertragspartnern/innen zu Themen der Folgekostenökonomie liegt einer der Tätigkeitsschwerpunkte in der Beratung der Abteilung Diabetikerbedarf.

Neue Cholesterinsenker:

PCSK9-Inhibitoren Evolocumab und Alirocumab – Panacea für Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Reservemittel?

Cholesterinsenker erhöhen die Expression von LDL-Rezeptoren

Hohe LDL-Cholesterinwerte stellen einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Bisher beruhte die Therapie auf der Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterinsynthese, der Hydroxymethylglutaryl-(HMG-)CoA-Reduktase. Dafür stehen eine Reihe von unterschiedlichen Statinen zur Verfügung (Rangordnung der Potenz: Fluvastatin < Pravastatin, Lovastatin < Simvastatin < Atorvastatin < Rosuvastatin). Für Statine existieren auch harte Endpunktdaten, d.h. bei bestehendem kardiovaskulärem Risiko senkt die Therapie auch die kardiovaskulären Ereignisse. Daneben gibt es noch Ezetimib, das den intestinalen Cholesterintransporter (NPC1L1 = Niemann-Pick-C1-like) an der apikalen Seite der Enterozyten hemmt, und Cholestyramin bzw. Colesevelam, die Gallensäuren im Darmlumen binden und damit den Cholesterinverbrauch in der Leber erhöhen. Indirekt führen alle diese Manipulationen dazu, dass die Leberzellen an Cholesterin verarmen. Dadurch wird die Genexpression aktiviert: Bei niedrigem zellulärem Cholesterin gelangt SREBP2 (sterol-response element binding protein-2) in den Zellkern und bindet an die Promotoren einiger Zielgene: Es werden vermehrt die Gene für den LDL-Rezeptor, die HMG-CoA-Reduktase und u.a. auch PCSK9 abgelesen. Die vermehrte Expression von LDL-Rezeptoren senkt den LDL-Spiegel im Blut.

PCSK9 – ein neuer Angriffspunkt

Seit Anfang der 2000er Jahre wurde ein weiteres Molekül entdeckt, das sich als Angriffspunkt eignet: PCSK9 (proprotein convertase-subtilisin/kexin type 9-serin protease). Der Name bezieht sich auf die nächsten Verwandten: PCSK9 gelangt wie andere Proconvertasen, die Peptidhormone und Peptidneurotransmitter aus ihren Prä-/Pro-Formen spalten, in das Lumen des

endoplasmatischen Retikulums. PCSK9 spaltet aber nach jetzigem Kenntnisstand nur sich selbst; die Spaltung anderer Proteine ist auch unwahrscheinlich, weil die katalytisch aktive Stelle durch das Spaltprodukt blockiert bleibt. PCSK9 wird von Leberzellen kontinuierlich ins Blut abgegeben. Die einzige Funktion, die für PCSK9 bekannt ist, ist die Bindung und Regulation des LDL-Rezeptors. PCSK9 bindet an LDL-Rezeptoren (an einer anderen Stelle als LDL) und rekrutiert LDL-Rezeptor-assoziiertes Protein (LDL-RAP). Nach Internalisierung des LDL-Rezeptors kann dieser entweder an die Zelloberfläche zurückkehren ("recycling") oder lysosomal abgebaut werden. PCSK9 liefert wahrscheinlich mit LDL-RAP ein Signal, das den LDL-Rezeptor in Richtung Abbau treibt. Daher nimmt die Zahl der LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche ab, und das LDL-Cholesterin im Plasma steigt. Es ist daher auch verständlich, dass eine Hemmung von PCSK9 einen Synergismus mit anderen Cholesterinsenkern zeigen kann, weil diese alle dazu neigen, die Bildung von PCSK9 zu induzieren (über SREBP2, s. oben). Es muss betont werden, dass PCSK9 auch den Abbau anderer Rezeptoren aus der Familie der LDL-Rezeptoren beschleunigen kann (s. unten).

Mutationen in PCSK9 können zur Hypercholesterinämie führen, wenn sie die PCSK9-Wirkung verstärken ("gain-of-function mutation"). Es gibt auch den umgekehrten Fall, wo Personen ein hypoaktives PCSK9 haben ("loss-of-function mutation"): Diese haben ein niedriges LDL-Cholesterin und sind vor kardiovaskulären Erkrankungen offenbar geschützt. Diese "loss-of-function mutation" haben kein erhöhtes Krebsrisiko. Es gibt auch zwei gut untersuchte Individuen, denen PCSK9 vollständig fehlt; diese sind unauffällig.

Studienlage für Alirocumab und Evolocumab

Tatsächlich gibt es mittlerweile zwei (humane) monoklonale Antikörper, nämlich Alirocumab (Praluent; IgG1) und Evolocumab (Repatha; IgG2), die für die Behandlung der Hypercholesterinämie zugelassen sind: Beide Antikörper sind in einem umfangreichen Studienprogramm getestet worden und können auf beeindruckende Senkungen des LDL-Cholesterins verweisen. Mittlerweile existiert eine Metanalyse, die die Daten aus 17 Studien (= 8250 mit PCSK9-Inhibitoren behandelte Personen) gepoolt hat, um die Effektgröße über die Population zu vergleichen [1]: Ausgehend von einem mittleren LDL-Cholesterin von 122 ± 36 mg/dL (bei einem Gesamtcholesterin von 199 ± 39 mg/dL und einem HDL von 51 ± 14 mg/dL), wurde das Cholesterin im Mittel um 71 mg/dL gesenkt, d.h. nach Therapie betrug das LDL-Cholesterin 51 ± 30 mg/dL. Es muss in diesem Kontext betont werden, dass in 12 Studien ≥ 88 % der Patientinnen und Patienten eine Statinbasistherapie hatten.

Die meisten Studien liefen zwischen 12 und 24 Wochen, und nur zwei Studien waren 52 und 48 Wochen lang. Daher war jede einzelne Studie per se nicht ausreichend, um den Effekt auf harte Endpunkte zu liefern, d.h. um zu zeigen, dass die kardiovaskulären Ereignisse bzw. Todesfälle abnahmen.

Wenn alle Daten in der Metaanalyse zusammengetragen werden, ergibt sich ein instruktiver Hinweis: In allen mit PCSK9-Hemmern behandelten Gruppen traten 17 Todesfälle von insgesamt 7474 Patientinnen und Patienten auf; in den Placebo-/Kontrollgruppen waren es 20 von 3956, was einem relativen Risiko von 0,43 (95 %-iger Vertrauensbereich 0,22-0,93; $P=0,01$) entspricht. Für die kardiovaskuläre Mortalität sind die Verhältnisse 12/7415 (PCSK9-Inhibitoren) im Vergleich zu 12/3925 (für die Kontrollgruppe).

Das relative Risiko (0,50; 95 %-iger Vertrauensbereich 0,22-1,13) wurde nicht in einer statistisch abgesicherten Weise beeinflusst ($P=0,10$). Das gilt auch für die kardiovaskulären Ereignisse (MACE, major cardiovascular events), obwohl diese naturgemäß häufiger waren als die Todesfälle (80/7415 in der Gruppe mit PCSK9-Inhibitoren im Vergleich 67/3925 in der Kontrollgruppe; relatives Risiko 0,67; 95 %-iger Vertrauensbereich 0,43-1,04; $P=0,07$).

Neurokognitive Einschränkungen als neue Nebenwirkung?

PCSK9-Inhibitoren sind insgesamt sehr gut verträglich. Überraschenderweise nahmen aber die berichteten neurokognitiven Ereignisse (Abnahme der Gedächtnisleistung, Verwirrung etc.) in der PCSK9-behandelten Gruppe zu: 46/6376 Patientinnen und Patienten in den PCSK9-behandelten Gruppen im Vergleich zu 9/3205 in den Kontrollgruppen. Das relative Risiko wurde also numerisch für diese mehr als verdoppelt 2,34 (95 %-iger Vertrauensbereich 1,11-4,93); der Effekt ist statistisch signifikant ($P=0,02$). Es lässt sich einwenden, dass diese Statistik nur auf seltenen Ereignissen beruht. Allerdings muss dem entgegengehalten werden, dass die Häufigkeit der berichteten neurokognitiven Ereignisse in derselben Größenordnung liegen, wie die kardiovaskulären Ereignisse. Ebenso mögen diese neurokognitiven Ereignisse nichts bedeuten; sie können aber auch Vorboten deutlich eingeschränkter Hirnleistung sein, die sich bei Langzeittherapie einstellen kann. Mit anderen Worten: Man kann nicht ausschließen, dass die number-needed-to-treat und die number-needed-to-harm in derselben Größenordnung liegen.

Diese Bedenken sind nicht aus der Luft gegriffen: Die Familie der LDL-Rezeptoren ist in der Evolution lange (= 500 Millionen Jahre) vor der Entwicklung von Lipoproteinen aufgetreten.

Diese Rezeptoren haben auch andere Funktionen, als Lipoproteine zu binden und zu internalisieren. Sie dienen insbesondere auch dazu, Signale zu regulieren, wie sie für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der neuronalen Funktion notwendig sind. Dieses Modell liefert auch die Erklärung für die Beobachtung, weshalb Träger des Allels ApoE4 (Apolipoprotein-E4) im Mittel 10 Jahre früher eine Alzheimer-Demenz entwickeln als Träger von ApoE3.

Fazit – restriktiver Umgang

In Ermangelung harter Endpunktstudien sollte man mit der Verschreibung von PCSK9-Inhibitoren sehr vorsichtig umgehen und sie nur für diese Patientinnen und Patienten reservieren, die ein sehr hohes Risiko für Myokardinfarkte oder ischämische Schlaganfälle haben und bei denen Statine nicht ausreichen: „In the meantime, given the potential safety issues and formidable costs of PCSK9 inhibitors, these drugs should be reserved for refractory FH (familial hypercholesterinaemia) patients, for whom no RCTs (randomized controlled trials) of lipid-lowering agents to reduce CVD disease have been or will be done, and possibly for high CVD-risk statin-intolerant patients“. [2]

Eine umfassende Aufklärung der Patientin bzw. des Patienten über das Risiko der kognitiven Einschränkung ist aus heutiger Sicht in jedem Fall geboten.

Univ. Prof. Dr. Michael Freissmuth
Pharmakologisches Institut
Zentrum für Physiologie und Pharmakologie
Medizinische Universität Wien

Literatur

1. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB Jr, Waksman R

(2016): The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J.* 37:536-545.

2. Santos RD (2016): Review: PCSK9 inhibitors reduce mortality but increase neurocognitive events in hypercholesterolemia. *Ann Intern Med.* 164: JC31.

Antibiotika – Wirken sie denn noch?

Dieser Artikel ist eine um die Daten des AURES 2014 ergänzte Kurzfassung des Arzneidialog-Papiers „Antibiotika – das Risiko der Resistenzen“, welches unter Mitwirken von Prim.^a Univ.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Petra Apfalter entstand.

Der Winter ist auch vergangenes Jahr wieder pünktlich erschienen – und mit ihm die erkälteten Patientinnen und Patienten, die sich ein Antibiotikum wünschen, in der Hoffnung damit möglichst schnell wieder arbeitsfähig zu sein.

Einen Zusammenhang zwischen der kalten Jahreszeit und dem Anstieg der Antibiotika-Verordnungen ist laut Resistenzbericht für Österreich 2014 (AURES) [1] eine österreichische Eigenheit, die in anderen europäischen Ländern, wie etwa Dänemark, Schweden oder Norwegen, nicht beobachtet werden kann.

Daraus folgern die Autorinnen und Autoren, dass „der Einsatz von Antibiotika bei Erkältungskrankheiten, die vorwiegend durch virale Erreger ausgelöst werden“ in Österreich „demnach eine gewisse Rolle spielen“ dürfte.

Erkältungskrankheiten werden üblicherweise durch Viren verursacht und bedürfen keiner antibiotischen Therapie, sofern keine bakterielle Sekundärinfektion vorliegt.

Die routinemäßige Verschreibung von Breitbandantibiotika erhöht den Selektionsdruck auf die Krankheitserreger und führt so zur Verschlechterung der Resistenzlage. [2] Bakterien haben die Fähigkeit sich dem Antibiotikum durch Mutation oder Aufnahme von Resistenzgenen, die beispielsweise Effluxpumpen codieren, anzupassen und sich trotz dessen Einnahme weiter zu vermehren. [3]

Kann ein Keim zwar überleben, sich aber in Anwesenheit eines Antibiotikums nicht vermehren, so spricht man von einem „toleranten“ Keim.

Die Gefahr resistenter Bakterien

Infektionen mit resistenten Bakterien zeigen kein Ansprechen auf die Standard-Therapie und verursachen so ein prolongiertes Krankheitsbild, längere Krankenstände, steigern die Kosten des Gesundheitssystems und erhöhen das Mortalitätsrisiko. [4] Schätzungen zufolge führen derartige Infektionen in Europa zu mehr als 25.000 Todesfällen und Mehrkosten von ca. 1,5 Milliarden Euro pro Jahr. [5,6]

Neben Behandlungsstrategien verlieren aber auch prophylaktische Maßnahmen ihren protektiven Effekt, wie beispielsweise der vorbeugende Einsatz von Antibiotika bei bestimmten chirurgischen Eingriffen (Transplantationen, Hüftoperationen) oder minimal invasiven diagnostischen Interventionen.

Das Entstehen von Antibiotika-Resistenzen [2]

Dass Bakterien Resistenzen gegen für sie schädliche Substanzen entwickeln, entspricht der Evolution - handelt es sich hierbei ja um Mechanismen, die deren Überleben sichern sollen. Durch Mutationen oder plasmidvermittelte Aufnahme von Resistenzgenen schützen sich ehemals sensible Keime vor Antibiotika, indem sie diese schneller abbauen oder ausschleusen.

Neben der routinemäßigen Verschreibung von Breitbandantibiotika wird die Ausbildung von Antibiotikaresistenzen auch durch deren unsachgemäßen oder unzureichenden Gebrauch gefördert. Laut einer WHO-Untersuchung nehmen bis zu 50 % aller Patientinnen und Patienten die ihnen verordneten Medikamente nicht ordnungsgemäß ein. [6] Auch die eigenmächtige Einnahme von Antibiotika durch Patientinnen und Patienten, beispielsweise aus alten Packungen, führt zu einer Verschlechterung der Resistenzlage.

Patientinnen/Patienten müssen über die Wirkungen, Nebenwirkungen und auch über die Grenzen einer Antibiotika-Wirkung aufgeklärt werden!

Abseits der Beziehung zwischen Ärztin/Arzt und Patientin/Patient spielt auch der vorbeugende Einsatz von Antibiotika in der landwirtschaftlichen Tierzucht eine Rolle bezüglich der Resistenzentwicklung. [7] Zwar werden in der Veterinärmedizin nicht die gleichen, sondern ähnliche Antibiotika wie in der Humanmedizin verwendet, doch trotz des strukturellen Unterschieds bleiben die molekularen Wirkmechanismen dieselben und so können Kreuz- oder Parallelresistenzen auch gegenüber humanen Arzneimitteln entstehen.

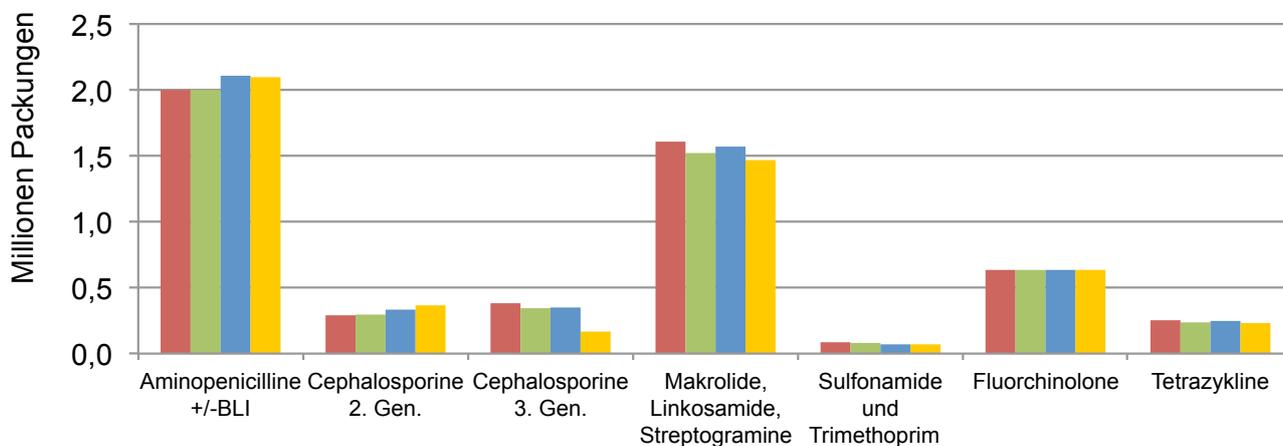
Status quo

Allen voran die erfreulichen Nachrichten: im Vergleich zu 2013 sanken 2014 sowohl der Gesamtverbrauch als auch die Kosten für Antibiotika in Österreich. Lediglich die Verordnungen von Cephalosporinen der 3. Generation und der Sulfonamide/Trimethoprim stiegen leicht an.

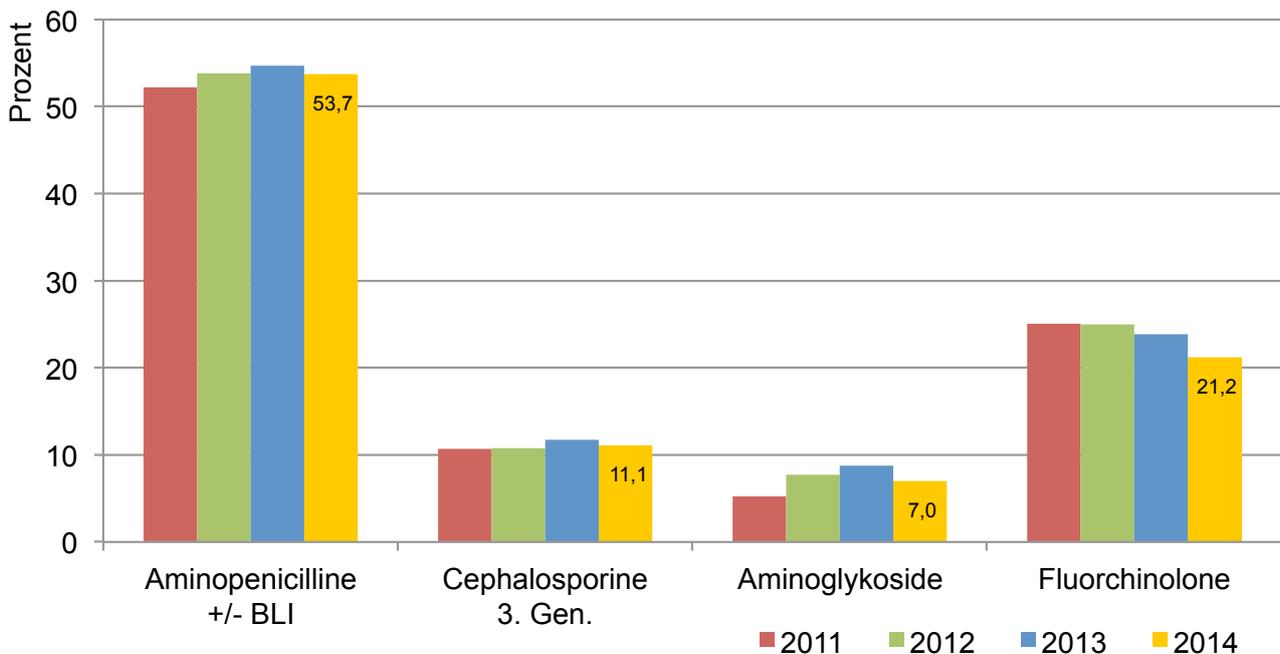
Escherichia coli in Wien [1]

E.coli gilt sowohl bei Bakteriämien als auch bei innerhalb/außerhalb des Krankenhauses erworbener Harnwegsinfektionen als häufigster Erreger. Die Zahl der durch E.coli verursachten, gemeldeten Bakteriämien stieg in Österreich von 3.480 Fällen 2010 auf 4.750 Fälle 2014 – das entspricht einem Anstieg von 37 % in 4 Jahren!

Dem gesamtösterreichischen Trend folgend sind die Resistenzraten von E. coli gegenüber Aminopenicillinen, Cephalosporinen der 3. Generation, Aminoglykosiden und Fluorchinolonen 2014 im Vergleich zu 2013 wieder leicht gesunken (siehe Grafik 2). Bei den Fluorchinolonen kann dabei ein seit 2011 konstanter Rückgang an Resistenzen beobachtet werden (2011: 25,1 % vs. 2014: 21,2 %). Bei den anderen Klassen stellte 2013 jeweils ein Zwischenhoch dar, wobei 2014 jedoch die niedrigeren Resistenzraten des Jahres 2012 wieder unterboten oder annähernd erreicht werden konnten (Aminopenicilline: 2012: 53,8 %, 2013: 54,7 %, 2014: 53,7 %; Cephalosporine der 3. Generation: 2012: 10,8 %, 2013: 11,7 %, 2014: 11,1%; Aminoglykoside: 2012: 7,7 %, 2013: 8,8 %, 2014: 7,0 %).



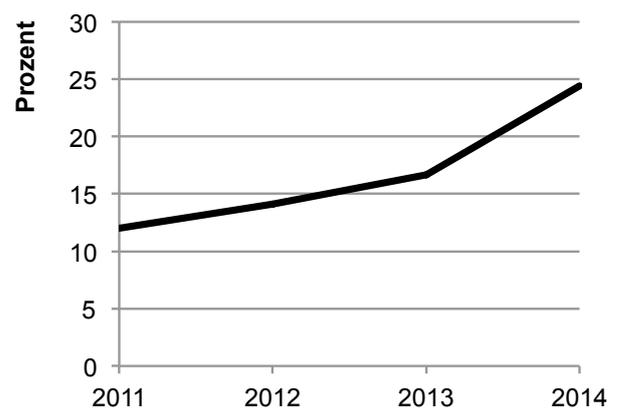
Grafik 1: Verordnungsentwicklung der Antibiotikaklassen in Österreich über die Jahre 2011–2014; Daten aus BIG (HMDB (AS)).



Grafik 2: Resistenzentwicklung von E.coli-Keimen gegenüber ausgewählten Antibiotikaklassen in Wien 2011–2014, Daten aus AURES 2014; BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor.

Mit Ausnahme der Aminoglykoside liegen die Resistenzraten in Wien 2014 leicht über den entsprechenden Raten für Gesamtösterreich (Aminopenicilline: Wien 53,7 % vs. Österreich 50,4 %; Cephalosporine der 3. Generation: 11,1 % vs. 9,4 %; Aminoglykoside: 7,0 % vs. 7,2 %; Fluorchinolone: 21,2 % vs. 19,8 %).

Erschreckend zeigt sich die Entwicklung der multiresistenten Keime. So stieg die Rate der ESBL-bildenden Escherichia coli in Gesamtösterreich innerhalb eines Jahres (2013 bis 2014) von 16,7 % auf 24,4 % (siehe Grafik 3)! Diese Erreger haben die Fähigkeit durch die Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) sowohl Penicilline als auch Cephalosporine abzubauen zu können. Circa 70 % der ESBL-bildenden E.coli zeigen zusätzlich Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen und Sulfamethoxazol/Trimethoprim!



Grafik 3: Rate ESBL-bildender E.coli in Gesamtösterreich 2011–2014, Daten aus AURES 2014.

Um die drohende Gefahr multiresistenter Keime zu minimieren, sollten vor allem Medikamente mit „Reservestatus“ mit Bedacht und nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden, damit diese gerade im Spitalsbereich zielgerichtete, intravenöse Therapieoptionen für schwere Infektionen bleiben.

Fazit:

Durch strenge Indikationsstellung für Antibiotika kann der Selektionsdruck auf Bakterien und somit die Ausbildung von Resistenzen minimiert werden.

Wenn ein Antibiotikum indiziert ist, sollte es nach Effizienz, Sicherheit und Kosten ausgewählt und sogenannte „Reserve-Antibiotika“ auch nur als solche verwendet werden.

Prinzipiell gilt: so schmal (Spektrum) und kurz wie möglich, so lange wie nötig!

Und nicht zuletzt ist auch die Aufklärung der Patientinnen und Patienten essentiell in der Vermeidung von Antibiotika-Resistenzen!

Literatur:

1. AURES – der österreichische Antibiotikaresistenzbericht 2014; <http://www.ares.at/>
2. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2012; European Medicines Agency; 2014, 333921/2014
3. Pharmakotherapie: klinische Pharmakologie, 14. Auflage, Lemmer & Brune, 2010
4. Antibiotic resistance as a major public health concern: epidemiology and economic impact. Signorelli C et al; Ann. Ig. 2015 May–Jun; 27(3): 562-79. doi: 10.7416/ai.2015.2048;
5. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
<http://www.euro.who.int/de/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/antibiotic-resistance/factsheets/information-for-health-professionals>
6. Antibiotikaresistenz; Weltgesundheitsorganisation, Regionalbüro für Europa, Gesundheitsthemen/Krankheitsprävention/Antimikrobielle Resistenz/Antibiotikaresistenz
7. <http://www.autovaccine.de/ND/antibiotics.html>

Prim.^a Univ.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Petra Apfalter,

Leiterin des Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin des Krankenhauses der Elisabethinen Linz und der analyse BioLab GmbH:

„Speziell die oralen Cephalosporine der 3. Generation haben eine ungünstige Pharmakokinetik/Dynamik, werden schlecht resorbiert und heizen die ESBL-Entwicklung massiv an. Der Einsatz dieser Substanzen sollte dem Spitalsbereich vorbehalten sein, wo sie i.v. verabreicht werden können und eine sehr wertvolle Therapieoption im stationären Bereich darstellen.“

Für Sie gelesen: EMPA-REG-OUTCOME-Studie

In dieser doppelblinden klinischen Studie wurden 7020 erwachsene Diabetes-mellitus-Patientinnen/Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko beobachtet, die 12 Wochen vor Randomisierung entweder auf keine (und HbA1c 7-9 %) oder eine stabile (und HbA1c 7-10 %) antidiabetische Therapie eingestellt waren. Die Randomisierung erfolgte zu Empagliflozin 10 mg, 25 mg oder Placebo jeweils 1 x täglich, was median für 2,6 Jahre beibehalten wurde. Der primäre Endpunkt [Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht letalem Myokardinfarkt (ohne stille Myokardinfarkte), nicht letalem Schlaganfall] wurde nur in der gepoolten Empagliflozin-Auswertung signifikant gesenkt, für den sekundären Endpunkt (primärer plus Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris) konnte lediglich Nicht-Unterlegenheit gezeigt werden.

Die Einzelanalyse der Endpunkte ergab eine signifikante Reduktion für Tod (gesamt; 10 mg

5,8 %, 25 mg 5,6 %, Placebo 8,3 %), kardiovaskulären Tod (10 mg 3,8 %, 25 mg 3,5 %, Placebo 5,9 %) und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (10 mg 2,6 %, 25 mg 2,8 %, Placebo 4,1 %). Folglich müssten 100 Patientinnen/Patienten 1 Jahr lang mit Empagliflozin zusätzlich zur bestehenden Therapie behandelt werden, um einen Todesfall zu verhindern.

In der Subgruppenanalyse wurde ersichtlich, dass Patientinnen/Patienten <65 Jahren und Patientinnen/Patienten mit einem HbA1c-Wert von $\geq 8,5$ % weniger von der Empagliflozin-Therapie profitierten. Genitale Infektionen traten bei beiden Geschlechtern 3-4 mal häufiger in den Verumgruppen auf. Nicht signifikant aber numerisch häufiger waren auch stille Myokardinfarkte, letale und nicht letale Schlaganfälle, was durch die relative Erhöhung des Hämatokrit um 4,9 % begründet sein könnte.

Folgende SGLT2-Inhibitoren sind derzeit in der Gelben Box des EKO gelistet:

Wirkstoff	Freiname	KVP / 30 Tage	Endpunktstudien
Empagliflozin	Jardiance®	PM 48,80 €	EMPA-REG-OUTCOME
Dapagliflozin	Forxiga®	51,11 €	-
Canagliflozin	Invokana®	54,30 €	-
Kombination mit Metformin			
Empagliflozin	Synjardy®	PM 48,80 €	-
Dapagliflozin	Xigduo®	51,11 €	-
Canagliflozin	Vokanamet®	54,30 €	-
Kassenpreise laut EKO, Stand August 2016; PM = Preismodell			

Quelle:

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes; Inzucchi et al; NEJM, 2015; 373:2117-2128

Vasoprotektiva – oft verordnet bei unzureichender Evidenz

... und auch ein Thema der Polypharmazie

Die Verordnung von Vasoprotektiva/kapillarstabilisierenden Mitteln (ATC-Code C05C) ist in Österreich weit verbreitet: Mehr als 320.000 Patientinnen und Patienten bekamen 2014 zumindest eine Packung von Venoruton, Daflon, Reparil, Venosin oder Doxium auf Kosten der Krankenversicherungsträger verordnet. In Summe entstanden dabei für rund 2,5 Mio. abgerechnete Packungen Aufwendungen von knapp € 20 Mio. (Tab. 1).

Aspekt Polypharmazie

Die Verordnung von Wirkstoffen mit unzureichender Evidenz, also z.B. Vasoprotektiva, sollte aber auch nicht zuletzt vor dem Hintergrund der Polypharmazie überprüft werden. Polypharmazie ist aus zweierlei Gründen problematisch:

- Erstens steigt das Wechselwirkungspotenzial massiv an, und zwar von sechs möglichen Interaktionen bei vier Medikamenten auf 45 mögliche Interaktionen bei zehn Medikamenten. Analog dazu steigt das tatsächliche Risiko für Wechselwirkungen mit der Zahl der

Tabelle 1: Kosten (exkl. USt.), Verordnungen (= Packungen), Patientinnen/Patienten für die Gesamtheit aller Heilmittel sowie für kapillarstabilisierende Mittel (C05C), Abrechnungsjahr 2014

	KOSTEN	VERORDNUNGEN	PATIENT/INN/EN
Alle Heilmittel	€ 2.778.890.027	122.696.466	6.048.761
C05C Kapillarstabilisierende Mittel	€ 19.728.102	2.483.746	322.745

Quelle: maschinelle Heilmittelabrechnung für die 19 KV-Träger (9 GKKs, 6 BKKs, VAEB, BVA, SVA, SVB)

Zum Vergleich: dies entspricht in etwa so vielen Patientinnen/Patienten wie bei oralen Antidiabetika, so vielen Packungen wie bei Urologika (ATC G04, z.B. Tolterodin, Tamsulosin) und Kosten wie bei Cholinesterasehemmern. Konträr zur hiesigen Popularität der Vasoprotektiva ist jedoch deren vorliegende Evidenzlage: Ein rezenter systematischer Review des Ludwig-Boltzmann-Instituts für Health Technology Assessment (LBI-HTA) konnte keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit der genannten Produkte für die Behandlung von chronisch-venöser Insuffizienz oder Hämorrhoiden feststellen. [1] Es sei bei der Analyse vieler der insgesamt 56 eingeflossenen Studien außerdem „fraglich, ob Studien aus den 1980er Jahren mit heutigen Kriterien bewertet werden können.“ Fraglich ist somit auch die Sinnhaftigkeit der Verordnung solcher Arzneimittel mit unzureichender Evidenzlage.

eingenommenen Medikamente - bei zwei Medikamenten beträgt die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen sechs Prozent, bei acht Medikamenten 100 Prozent. [2] In einer Salzburger Studie waren Medikamenten-Nebenwirkungen der Grund für 57 Prozent der Hospitalisierungen der über 71-Jährigen. [3]

- Zweitens nimmt die Einnahmetreue (Compliance bzw. Adhärenz) mit der Anzahl der Medikamente stark ab. [4,5] Da die Auswahl, welche Medikamente tatsächlich eingenommen werden, seitens der Patientinnen und Patienten oft zufällig bzw. willkürlich erfolgt, erhöht Polypharmazie somit auch die Gefahr von Verschlechterungen einer Krankheit durch Unterversorgung. [6]

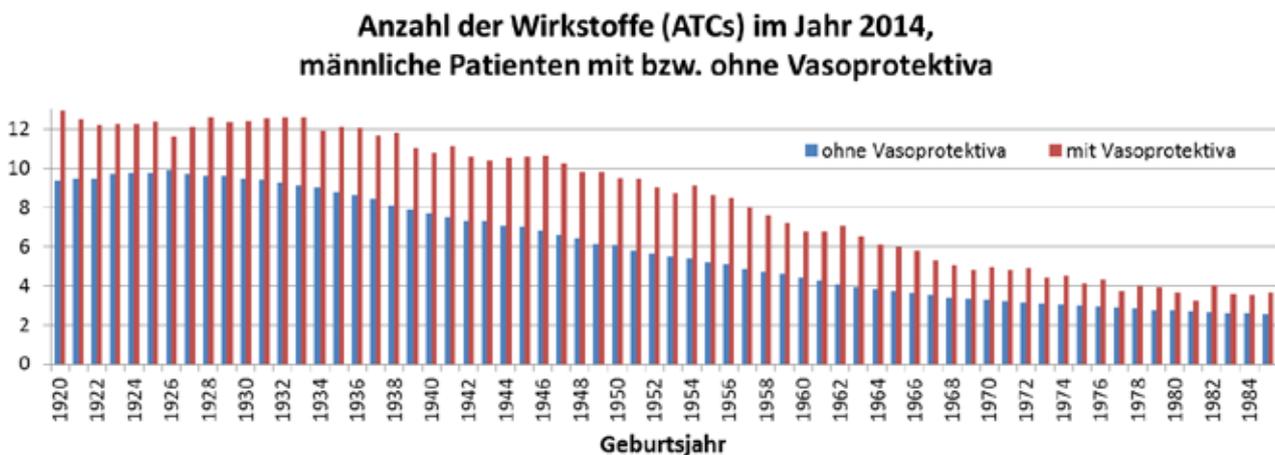
In der Praxis ist die Verordnung von Vasoprotektiva im Kontext der Polypharmazie umso problematischer, je mehr diese Patientinnen/Patienten von Polypharmazie betroffen sind. Wenn z.B. eine Patientin neben dem Vasoprotektivum nur einen einzigen anderen Wirkstoff erhält, hat dies nur eher geringe Auswirkungen auf das Wech-

selwirkungspotenzial und die Adhärenz. Wenn ein Patient jedoch beispielsweise nebenbei noch neun andere Wirkstoffe erhält, sind Wechselwirkungsrisiko und Beeinträchtigung der Adhärenz potenziell sehr hoch und es sollte eine Reduktion der Polypharmazie angestrebt werden. Wie ist nun die Versorgungsrealität in Österreich? Anhand von Abrechnungsdaten der österreichischen Krankenversicherungsträger (exkl. Betriebskrankenkassen) wurde untersucht, wie hoch die Anzahl an unterschiedlichen verordneten Wirkstoffen (= Zählung der ATC-Codes der 5. Ebene) der Patientinnen/Patienten ist (Abb. 1 und 2). Dabei wurde unterschieden, ob die Personen ein Vasoprotektivum erhielten oder nicht. Für den objektiven Vergleich wurden die Vasoprotektiva selbst von der Zählung der Wirkstoffe ausgenommen. Es wurde das Verordnungsjahr 2014 betrachtet.

Es zeigt sich, dass sowohl bei Männern als auch bei Frauen über alle Altersgruppen hinweg Vaso-

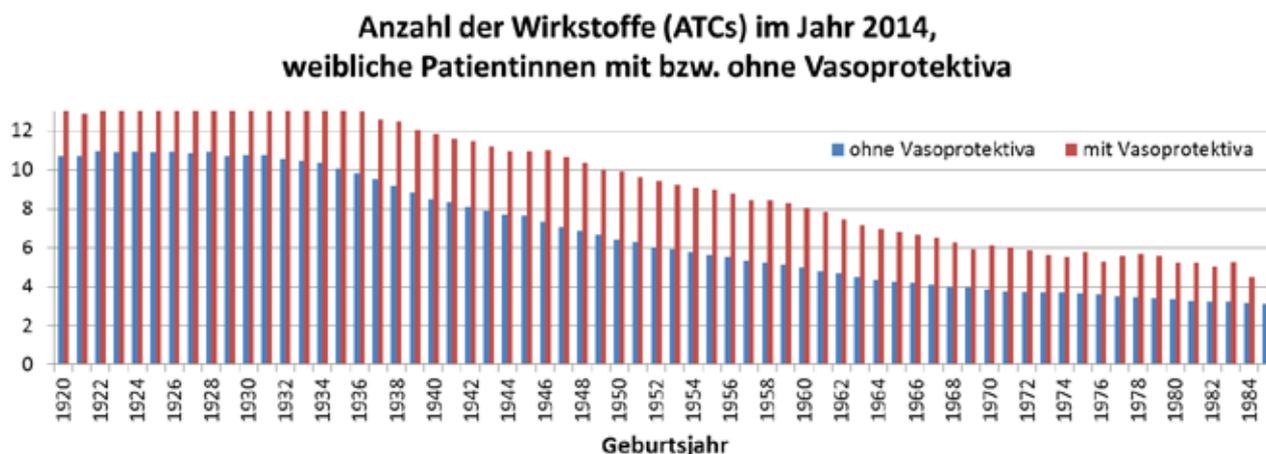
protektiva-Patientinnen/Patienten im Jahresverlauf eine höhere Anzahl an Wirkstoffen verordnet bekommen als die Vergleichsgruppe mit zumindest einem Wirkstoff, aber ohne Vasoprotektiva (Abb. 1 und Abb. 2). Je nach Altersgruppe ist der Unterschied rund 1 bis 4 zusätzliche Wirkstoffe – inklusive der Vasoprotektiva also 2 bis 5 Wirkstoffe. So erhielten z.B. im Jahr 1950 geborene Männer mit zumindest einem Wirkstoff im Schnitt rund 6 unterschiedliche Wirkstoffe pro Jahr, während jene, die ein Vasoprotektivum erhalten, darüber hinaus durchschnittlich mehr als 9 Wirkstoffe bekamen (Abb. 1). Bei Frauen mit Geburtsjahrgang 1950 sind es gut 6 sowie 10 Wirkstoffe bei Vasoprotektiva-Patientinnen (Abb. 2). Vasoprotektiva erhalten also Patientinnen/Patienten, die durchschnittlich deutlich stärker von Polypharmazie betroffen sind. Angesichts der Problematik, die Polypharmazie mit sich bringen kann, ist die Verordnung von Vasoprotektiva in der täglichen Praxis umso mehr zu überprüfen.

Abbildung 1: Durchschnittliche Anzahl an im Jahr 2014 verordneten Wirkstoffen bei Männern mit bzw. ohne Vasoprotektiva-Medikation, Geburtsjahrgänge 1920–1985.



Quelle: maschinelle Heilmittelabrechnung der KV-Träger exkl. Betriebskrankenkassen, inkludiert sind nur Patienten mit zumindest einem Wirkstoff

Abbildung 2: Durchschnittliche Anzahl an im Jahr 2014 verordneten Wirkstoffen bei Frauen mit bzw. ohne Vasoprotektiva-Medikation, Geburtsjahrgänge 1920–1985.



Quelle: maschinelle Heilmittelabrechnung der KV-Träger exkl. Betriebskrankenkassen, inkludiert sind nur Patientinnen mit zumindest einem Wirkstoff

Fazit:

Aufgrund von unzureichender Evidenz sollte die Verordnung von Vasoprotektiva generell kritisch überprüft werden. Da die Versorgungsrealität zeigt, dass in Österreich Vasoprotektiva tendenziell jenen Patientinnen/Patienten verordnet werden, die ohnehin schon eine höhere Anzahl an Wirkstoffen erhalten, verschärft deren Verordnung außerdem die Polypharmazie-Problematik.

Der Einsatz von Venoruton, Daflon, Reparil, Venosin oder Doxium sollte daher stets kritisch hinterfragt werden.

Mag. Manfred Hinteregger, Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, Abteilung Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung (EWG)

Literatur:

1. Fischer S, Zechmeister-Koss I.: Vasoprotectives: Efficacy and safety of capillary stabilising agents for venous insufficiency or haemorrhoidal diseases. LBI-HTA Project Report No.: 79, 2014, Wien: Ludwig-Boltzmann-Institut für Health Technology Assessment. Veröffentlicht unter: <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1047/>

2. Cadieux RJ.: Drug interactions in the elderly. Postgrad Med 1989; 86: 179-186.
3. Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M.: Wien Klin Wochenschr. 2008; 120(23-24): 733-741.
4. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, et al.: Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. Drugs Aging. 2014; 31(4): 283-289.
5. Rottlaender D, Scherner M, Schneider T, Erdmann E.: Multimedikation, Compliance und Zusatzmedikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 139-144.
6. Kuijpers MA, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA, Group OS.: Relationship between polypharmacy and underprescribing. Br J Clin Pharmacol. 2008; 65(1): 130-133.

Schenkelhalsfraktur, und dann?

Auf Basis der Abrechnungsdaten der SV-Träger wurden die Sterblichkeit nach Schenkelhalsfraktur und die Osteoporoserelevante medikamentöse Versorgung analysiert.

Die Ergebnisse dieser Versorgungsforschungsthemen wurden in medizinisch wissenschaftlichen Journalen publiziert [1,2].

Mortalität

Osteoporosebedingte Schenkelhalsfrakturen sind einerseits in höherem Lebensalter häufig und andererseits mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden.

In die Analyse wurden daher patientenbezogen alle Schenkelhalsfrakturen aus den Abrechnungsdaten der SV-Träger (9 GKKs, BVA, SVA, SVB, VAEB) von über 50-jährigen Anspruchsberechtigten im Zeitintervall von Juli 2008 bis Dezember 2010 mit einer Nachbeobachtungszeit bis Juni 2011 inkludiert.

Damit konnten die Schenkelhalsfrakturdaten von 31.668 Patientinnen/Patienten für die Analyse berücksichtigt werden.

Tab. 1 Patientenstruktur:

Jahre	Frauen	Männer	Gesamt
50- bis 69-Jährige	2.873	2.498	5.371
70- bis 79-Jährige	4.933	2.254	7.187
Über 80-Jährige	15.386	3.724	19.110
Gesamt	23.192	8.476	31.668
Mittleres Alter	83,6	78,3	82,5

Die Einjahressterblichkeit nach einer Schenkelhalsfraktur liegt in Österreich bei 20,2 %, bei Frauen 18,6 % und bei Männern 24,5 %. Im Vergleich zu anderen internationalen Daten liegen die österreichischen Werte im niedrigen Bereich: Vergleichsdaten zur Einjahresmortalität aus Dänemark 26,4 % bei Frauen und 37,1 % bei

Männern, USA 32,2 %, Kanada 36,3 % [1]. Die Ergebnisqualität im Parameter Einjahresmortalität nach Osteoporose bedingter Schenkelhalsfraktur ist in Österreich sehr gut!

Medikation

Zielsetzung einer Osteoporosemedikation ist die Verhinderung von (Re-)Frakturen. Im Rahmen klinischer Studien konnte für einige Substanzen auch ein Überlebensvorteil gezeigt werden. Wie sehen dazu die Daten der österreichischen Realversorgung aus?

27,7 % aller Patientinnen/Patienten mit Schenkelhalsfraktur erhalten eine einschlägige Osteoporosemedikation, vor allem Bisphosphonate [2]. Das heißt, dass 72,3 % aller Patientinnen/Patienten im gesamten Studienintervall keine präventive Medikation erhalten. Der mortalitätssenkende Effekt der Osteoporosetherapie konnte durch die Daten der Realversorgung bestätigt werden. Insbesondere haben Patientinn/Patienten, die eine Medikation nach der Erstfraktur beginnen, eine um 57 % geringere Sterblichkeit.

Bei multimorbiden älteren Patientinnen/Patienten sollten jene Therapien im Vordergrund stehen, die einen günstigen Einfluss auf die Prognose haben. Osteoporosebedingte Schenkelhalsfrakturen sind Ereignisse des höheren Lebensalters und mit einer hohen Einjahressterblichkeit verbunden. Auf Grund der mortalitätssenkenden Wirkung einer Osteoporosespezifischen Therapie, die in einer Studie der Realversorgung bestätigt werden konnte, sollten mehr Patientinnen/Patienten nach Schenkelhalsfraktur eine Osteoporosemedikation erhalten.

Zitierte Quellen:

1. Brozek W, Reichardt B, Kimberger O, Zwerina J, Dimai HP, Kritsch D, Klaushofer K, Zwettler E: Mortality after hip fracture in Austria 2008-2011. *Calcif Tissue Int.* 2014 Sep;95(3):257-66

2. Brozek W, Reichardt B, Zwerina J, Dimai HP, Klaushofer K, Zwettler E: Antiresorptive therapy and risk of mortality and refracture in osteoporosis-related hip fracture: a nationwide study. *Osteoporos Int.* 2015 Nov 17. [Epub ahead of print]

Addendum Patientinnen/Patienten mit Osteoporosemedikation 2014 (Datenquelle BIG)

Substanz	Altersgruppen				gesamt
	bis 64 Jahre	65 bis 74 Jahre	75 bis 84 Jahre	ab 85 Jahre	
Alendronsäure	16.505	20.334	20.064	9.018	65.921
Ibandronsäure*	16.188	22.354	18.922	6.660	64.124
Denosumab	4.287	7.107	6.387	2.531	20.312
Risedronsäure	4.233	6.349	6.474	2.990	20.046
Zoledronsäure	3.505	4.828	3.759	1.007	13.099
Raloxifen	1.465	1.353	757	254	3.829
Strontium ranelat	559	878	719	213	2.369
Teriparatid	468	596	530	151	1.745

Ibandronsäure*: Hier sind einige Patientinnen/Patienten mit osteolytischen Knochenprozessen neoplastischer Genese enthalten.

Die Aufstellung zeigt, dass ca. 190.000 Patientinnen/Patienten mit einer Osteoporosemedikation versorgt werden. Patientinnen/Patienten nach einer Fraktur infolge einer Knochenbruchkrankheit sollten jedenfalls auch therapiert werden.

