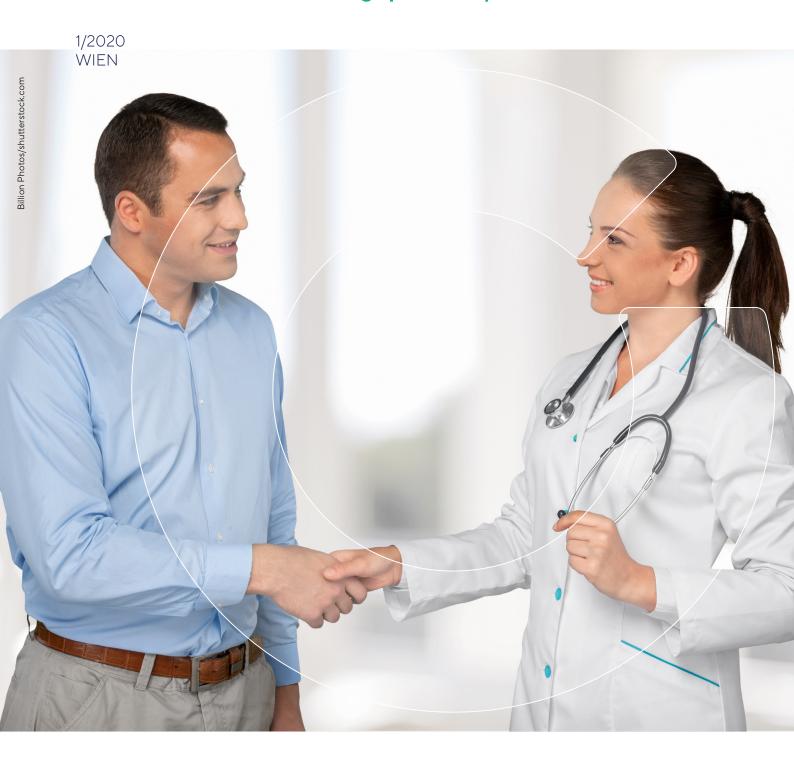


Therapie-Info Information für Vertragspartner/innen



Inhaltsverzeichnis

Vorwort		Seite 3
Überführung von Biologika in den Grünen Ber Vorteile und Gefahren aus Sicht der Rheum		Seite 4
Magistrale Zubereitungen		Seite 6
Für Sie gelesen: Behandlungspfad nicht-spezifischer Rücke	enschmerz auf Primärversorgungsebene	Seite 10
Arzneimittel-Engpässe: Verordnung über die S trat mit 1.4.2020 in Kraft	Sicherstellung der Arzneimittelversorgung	Seite 12
Erhöhtes Risiko für die Verschreibung von Ant	iallergika durch Magensäureblocker	Seite 14
Klinischer Nutzen onkologischer Arzneimittel ı	nach europäischer Zulassung	Seite 16
COPD – Mehr Luft zum Leben		Seite 19

Impressum

Impressum und Offenlegung gemäß §§ 24, 25 Mediengesetz Medieninhaber und Herausgeber: Österreichische Gesundheitskasse, Haidingergasse 1, 1030 Wien. www.gesundheitskasse.at/impressum

Redaktion: ÖGK Wien, Medizinische Behandlungsökonomie, Wienerbergstraße 15-19, 1100 Wien.

Bildquellen: Titelseite: Billion Photos/shutterstock.com, Seite 3: ÖGK, Seite 5: Numstocker/shutterstock.com, Seite 8: Enriscapes/shutterstock.com, Seite 11: TB studio/shutterstock.com, Seite 12: Maria-Kitaeva/shutterstock.com, Seite 14: Piotr Swat/shutterstock.com, Seite 18: Kateryna Kon/shutterstock.com.

Hersteller: ÖGK Wien, Wienerbergstraße 15–19, 1100 Wien.

Vorwort

Sehr geehrte Ärztinnen und Ärzte, liebe Vertragspartnerinnen und Vertragspartner!

Das Coronavirus ist mittlerweile seit mehreren Monaten Teil unseres Alltags und hat viele alte Gewohnheiten auf den Kopf gestellt. Gemeinsam konnten wir beweisen, dass das österreichische Gesundheitswesen flexibel und schnell auf große Herausforderungen reagieren kann und sich die Versicherten sicher sein können: Wir sind gut versorgt! Ohne Ihren großen Einsatz wäre dies nicht möglich gewesen. Wir möchten uns bei Ihnen herzlich für diesen großartigen Einsatz in diesen herausfordernden Zeiten bedankenl

Die Unsicherheit und die Ungewissheit waren groß und umso wichtiger war deshalb die gemeinsame Arbeit an Lösungen. Die Ermöglichung von telemedizinischer Leistungserbringung und elektronischer Rezeptübermittlung seien hier stellvertretend für viele Maßnahmen genannt, die wir gemeinsam in kürzester Zeit einführen konnten. Es freut uns sehr, dass diese Maßnahmen vielerorts so schnell aufgenommen wurden und so die Patientenversorgung sichergestellt werden konnte.



Auch nach dem Ende der Pandemie wollen wir die Chancen, die sich aufgetan haben, nützen und dort, wo dies sinnvoll ist, gesetzte Maßnahmen mit in die Zukunft nehmen.

Ein besonderes Anliegen ist es, dass wir aus diesen vergangenen Monaten gemeinsam lernen und in einen Dialog treten: Was haben Sie aus diesen Wochen mitgenommen? Wir freuen uns sehr über Ihr Feedback!

Bleiben wir in Kontakt!

Dr. Rainer Thomas Leiter Geschäftsbereich 2

Mag. Franz Kiesl Leiter Fachbereich Versorgungsmanagement 1

Überführung von Biologika in den Grünen Bereich – Vorteile und Gefahren aus Sicht der Rheumatologen

Seit 2005 sind TNF-alpha Inhibitoren (TNF-Blocker) im Erstattungskodex (EKO) in vielen Indikationen gelistet, wobei im Folgenden nur auf das Fachgebiet Rheumatologie eingegangen werden soll. Bis vor kurzem waren TNF-Blocker mit einem Regeltext zunächst im dunkelgelben, dann im hellgelben Bereich, und seit einigen Monaten sind auch Arzneispezialitäten mit IND im Grünen Bereich angeführt.

Demzufolge war in der Vergangenheit die Vorabbewilligung durch eine Chefärzin/ einen Chefarzt notwendig, im RE2-Bereich die Dokumentation. Im Grünen Bereich ist die Einhaltung der IND Voraussetzung für die Kostenübernahme. Der Indikationstext sieht die Diagnose, Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen durch entsprechende Fachabteilung, -ambulanz bzw. Fachärztinnen und Fachärzte (Rheumatologie, etc.) vor. Der Dachverband der Sozialversicherungsträger publiziert unter https://www.sozialversicherung.at/ cdscontent/?contentid=10007.844502 orientierende Kriterien für den zweckmäßigen Einsatz des jeweiligen Wirkstoffs. Die Dokumentation von Präparaten in RE2 (Zutreffen der EKO-Regel) konnte im Nachhinein überprüft werden, was auch stichprobenartig gemacht wurde. Die Weiterverschreibung konnte dann durch die Allgemeinmedizinerin/den Allgemeinmediziner erfolgen. Engmaschige, regelmäßige Kontrollen sind aber durch die entsprechende Fachärztin/ den entsprechenden Facharzt vorgesehen.

Die Ära der Biosimilars

Nach Patentabläufen kamen in den letzten Jahren immer mehr Biosimilars von TNF-Blockern auf den Markt - im Bereich der Rheumatologie zunächst die Infliximab-Biosimilars und nun auch Etanercept- und Adalimumab-Biosimilars. Aus ökonomischen Gründen wurde diese Entwicklung von Seiten der Österreichischen Rheumatologischen Gesellschaft (ÖGR) als sehr positiv aufgenommen. Bei Ersteinstellungen sollen die Patientinnen und Patienten daher jedenfalls das günstigste Biologikum – sei es Originator oder Biosimilar – erhalten.

Wie und wann werden Biologika verschrieben?

Vor Einleitung einer Biologikatherapie ist es notwendig, sehr genau auf Risikofaktoren, vor allem Infektionen, und hier insbesondere auf das Vorliegen einer latenten Tuberkulose oder Hepatitis B zu testen. Dies ist ein ganz wesentlicher Punkt, um Komplikationen der Therapie vorzubeugen. Begonnen wird die Therapie in der Regel zum Beispiel bei der Rheumatoiden Arthritis aber nicht mit einem TNF-Blocker als "First-line", sondern nach Versagen einer sogenannten konventionellen Basistherapie – am häufigsten mit Methotrexat. Erst dann kommen Biologika wie eben TNF-Blocker zur Anwendung. Der Verlauf der entzündlichen Gelenkerkrankungen ist oft sehr komplex; es handelt sich zudem um Systemerkrankungen mit potentiellen Organ-Komplikationen. Bei der Therapie mit TNF-Blockern handelt es sich auch um komplexe Eingriffe in das Immunsystem, sodass eine sehr genaue und fachspezifische Betreuung dieser Patientinnen und Patienten notwendig ist. Die Evaluation des Verlaufs, des Erfolges aber auch der ersten Anzeichen für Komplikationen sollten zwingend durch eine Fachärztin/einen Facharzt für Rheumatologie erfolgen.

Daran hat sich nichts geändert!

Einige Biologika sind seit März 2019 nun erstmals im Ampelsystem des EKO in der grünen Box gelistet. Dies hat unter Fachärztinnen und Fachärzten für Rheumatologie die Sorge aufkommen lassen, dass diese Medikamente nun auch von nicht im IND-Text angeführten Fachärztinnen und -ärzten verschrieben werden könnten, vielleicht in der (unbewussten) Annahme, dass "frei verschreibbar" etwas über die (geringe)

Komplexität der notwendigen Abklärungen aussagt. So könnte es passieren, dass Patientinnen und Patienten diese Therapien ohne die empfohlenen Voruntersuchungen, die Rheumatologinnen und Rheumatologen routinemäßig durchführen, erhalten. Von diesem Vorgehen



wollen wir als Rheumatologinnen und Rheumatologen ausdrücklich abraten und warnen: Auch die Therapieevaluation und damit die Abschätzung von therapeutischem Nutzen versus Verträglichkeit für rheumatologische Patientinnen und Patienten ist ein sehr komplexes Unterfangen und sollte in jedem Fall den Spezialistinnen und Spezialisten vorbehalten sein

Aus diesen Gründen gilt nach wie vor:
Die Erstverschreibung hat verpflichtend
durch einen Facharzt/eine Fachärztin für
Rheumatologie zu erfolgen! Die medizinische
Indikation besteht weiter: In den orientierenden
Kriterien sind die Vortherapien und die
empfohlene Komedikation aufgeführt. Auch die
internationalen und nationalen Guidelines der
rheumatologischen Gesellschaften empfehlen
die Diagnostik und Therapieführung von
Biologika nur durch die Fachärztin/den Facharzt
für Rheumatologie.

Fazit

Zusammenfassend hat die Entwicklung von Biologika zu einer Revolution der Behandlungsmöglichkeit en entzündlichrheumatischer Erkrankungen geführt. Richtig und vorsichtig eingesetzt und beobachtet, können wir vielen unserer Patientinnen und Patienten heute eine eindrucksvolle Reduktion ihrer Krankheitsaktivität in

Aussicht stellen. Wir begrüßen die preisliche Entwicklung durch den Eintritt der Biosimilars und damit die Überführung in den Grünen Bereich. Dies ändert aber nichts an der dringenden Notwendigkeit der korrekten Vorgangsweise, auf die wir hinweisen wollen: die Erstverschreibung und jegliche Therapieumstellung eines Biologikums/ Biosimilars in jedem Bereich des EKOs soll durch eine Fachärztin/einen Facharzt für Rheumatologie erfolgen.

Autorin

Prim.^a Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Valerie Nell-Duxneuner, Ärztliche Leiterin Klinikum Peterhof, Forschungsstelle für Epidemiologie rheumatischer Erkrankungen im Ludwig-Boltzmann-Institut Arthritis und Rehabilitation

Interessenkonflikt

Frau Prim.^a Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Valerie Nell-Duxneuner erhielt in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie Einladungen zu Kongressen sowie Vorträgen und Advisory Boards im Rahmen ihrer Tätigkeit als Geschäftsführerin der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie (ÖGR) und des Instituts für Rheumatologie der Kurstadt Baden (IFR). Ihr Mann arbeitet als Arzt und Wissenschaftler bei der Firma Roche.

Magistrale Zubereitungen

Unter einer magistralen Zubereitung versteht man gemäß Arzneimittelgesetz § 2 Abs. 11a jedes Arzneimittel, das in einer Apotheke auf Grund einer ärztlichen oder zahnärztlichen Verschreibung für eine bestimmte Patientin oder einen bestimmten Patienten hergestellt wird [1].

Solche individuell hergestellten Arzneimittel können etwaige therapeutische Lücken schließen, indem etwa mehrere Wirkstoffe kombiniert, Wirkstoffkonzentrationen angepasst (beispielsweise für Kinder), bestimmte alternative Arzneiformen hergestellt (beispielsweise Suppositorien statt Tabletten), Arzneimittel ohne Konservierungsstoffe angefertigt oder Salbengrundlagen je nach Hautbeschaffenheit ausgewählt werden können. Nachteile magistraler Zubereitungen bestehen unter Umständen im Hinblick auf die Haltbarkeit und Stabilität der Zubereitung, veränderte Pharmakokinetik sowie in gegebenenfalls höheren Kosten. Magistrale Zubereitungen sind nach den Vorschriften des Arzneibuches (Europäisches Arzneibuch, Österreichisches Arzneibuch) herzustellen. Finden sich in Arzneibüchern keine Vorschriften, so sind sie nach dem Stand der Wissenschaften anzufertigen: als entsprechende Nachschlagewerke bieten sich zum Beispiel der Deutsche Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/ NRF) oder das Neue Formularium Austriacum (NFA) an. Zu den Aufgaben der Apothekerin bzw. des Apothekers gehört es jedenfalls, die entsprechenden Verschreibungen auf etwaige Irrtümer zu kontrollieren sowie eventuelle Bedenken, die sich aus der Verschreibung ergeben (beispielsweise Dosierungen und Inkompatibilitäten) mit der verschreibenden Ärztin/

Sollen magistrale Zubereitungen auf Kosten eines Sozialversicherungsträgers abgegeben werden, gilt es einige im Folgenden beschriebene Regeln zu beachten. Im weiteren

dem verschreibenden Arzt zu klären (vgl. [2]).

Verlauf soll auch auf häufige Missverständnisse bzw. Fehlerquellen in diesem Zusammenhang eingegangen werden.

Stoffe für magistrale Zubereitungen aus der Arzneitaxe gelten als Teil des Grünen Bereichs, es sei denn, sie werden auf Grundlage der Empfehlung der Heilmittelevaluierungskommission ausdrücklich als chefarztpflichtig angeführt [3, 4]. Eine Auflistung dieser chefarztpflichtigen Stoffe findet sich sowohl im Erstattungskodex selbst (Druckwerk 2020: Abschnitt magistrale Zubereitungen, S. 585 ff.) als auch speziell gekennzeichnet im Taxbehelf zur Österreichischen Arzneitaxe, welcher über den Osterreichischen Apothekerverlag bezogen werden kann. Die Osterreichische Arzneitaxe (ÖAT) gilt für Apotheken und Hausapotheken und regelt u.a. die Preisgestaltung von Arzneispezialitäten, magistralen Zubereitungen (Stoffe, Arbeiten, Gefäße) sowie diverse Zusatzgebühren (Nachtdienstgebühren etc.). Die Preisgestaltung wird unterteilt in eine solche für begünstigte Bezieher (Krankenversicherungsträger etc.) sowie für den Privatbezug. Die veröffentlichten Preise verstehen sich als Höchstpreise [5]. Die Arzneitaxe wird zwei Mal jährlich aktualisiert. Die Richtlinien über die ökonomische Verschreibweise von Heilmitteln und Heilbehelfen (RöV) listen in § 4 Abs. 2 jene Fälle auf, für die eine ärztliche Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes erforderlich ist.

Das ist der Fall, wenn:

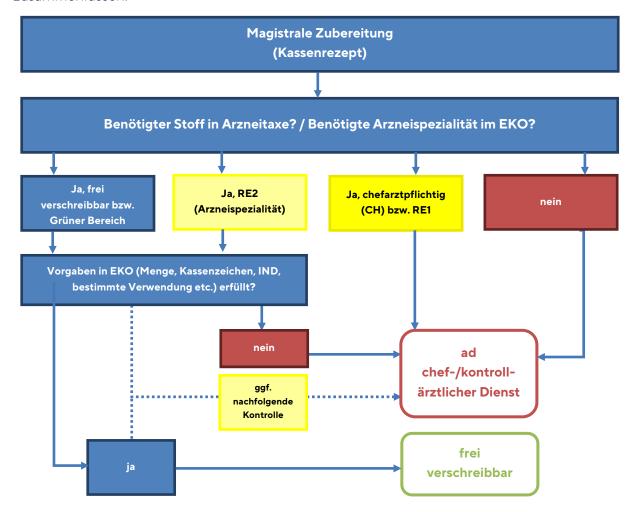
- eine für die magistrale Zubereitung benötigte Arzneispezialität der chef- bzw. kontrollärztlichen Bewilligung unterliegt oder die frei verschreibbare Menge überschritten wird.
- ein Stoff chefarztpflichtig ist (Beispiel: Dronabinol) oder nicht frei verschreibbare Mengen von Stoffen benötigt werden,
- ein benötigter Stoff weder in der Arzneitaxe noch im Warenverzeichnis gelistet ist (Beispiel: Cannabidiol),

 eine Zubereitung die Abgabebeschränkungen (siehe dazu: besondere Abgabebedingungen für magistrale Zubereitungen, EKO-Druckwerk 2020: S. 589) gemäß Erstattungskodex nicht erfüllt [6].

Beachten Sie bitte jedenfalls, dass sich sämtliche Kassenzeichen im Erstattungskodex wie IND, F2J, F6J, F14, Einschränkung auf bestimmte Fachärztinnen/Fachärzte, Mengenbeschränkungen etc. ausschließlich an die verschreibende Ärztin/den verschreibenden Arzt richten und keiner Kontrolle durch die Apothekerin/den Apotheker bedürfen [7]. Die folgende Grafik soll das soeben beschriebene nochmals übersichtlich zusammenfassen:

Bei Stoffen, die nicht in der Österreichischen Arzneitaxe enthalten sind, bei importierten Arzneispezialitäten, Produkten aus dem Warenverzeichnis III (z.B. Hylo-Comod® Augentropfen) und beim Auseinzeln psychotroper Substanzen in Teilmengen, muss die verordnende Vertragsärztin/der verordnende Vertragsarzt mittels Sichtvermerk dokumentieren, dass eine Bewilligung durch den Krankenversicherungsträger erteilt worden ist und die Apotheke die Verordnung auf Kassenkosten abgeben darf. Dieser Sichtvermerk kann folgendermaßen aussehen:

 Arztstempel der verschreibenden Ärztin/des verschreibenden Arztes auf der Rückseite des Rezepts





- Angabe der ABS-Antrags-ID
- Anheften der Faxbewilligung oder des ABS-Ausdrucks an das Rezept

Bei der Überschreitung der frei verschreibbaren Menge von magistralen Zubereitungen ist die Einholung einer Bewilligung notwendig, z.B. bei der Verordnung von > 30 Tagesdosen von Kapseln (bzw. > 90 Stück) oder > 100 g einer topischen Zubereitung (ausgenommen 500 g kassenfrei mit IND bei Psoriasis, Neurodermitis, Ichthyosis vulgaris, Mycosis fungoides).

Magistrale Zubereitungen zur **Hautpflege** sind grundsätzlich keine Kassenleistung.

Literatur

1. Arzneimittelgesetz (AMG), abrufbar unter: https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung. wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441, Zugang am 10.07.2020.

- 2. Apothekenbetriebsordnung (ABO), abrufbar unter https://www.ris.bka.gv.at/Geltende Fassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen& Gesetzesnummer=20003947, Zugang am 10.07.2020.
- 3. Allgemeines Sozialversicherungsgesetz (ASVG), abrufbar unter https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung. wxe?Abfrage=Bundesnormen& Gesetzesnummer=10008147, Zugang am 10.07.2020.
- 4. Verfahrensordnung zur Herausgabe des Erstattungskodex nach § 351g ASVG (VO-EKO), abrufbar unter https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/Avsv/AVSV_2004_0047/AVSV_2004_0047.pdfsig, sowie Änderungen derselben, abrufbar unter https://www.ris.bka.gv.at/, Zugang am 10.07.2020.

- 5. Verordnung des Bundesministeriums für soziale Verwaltung vom 10. April 1962, womit eine Österreichische Arzneitaxe herausgegeben wird (Österreichische Arzneitaxe), abrufbar unter https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung. wxe?Abfrage=Bundesnormen& Gesetzesnummer=10010306, Zugang am 10.07.2020.
- 6. Richtlinien über die ökonomische Verschreibweise von Heilmitteln und Heilbehelfen (RöV), abrufbar unter https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/Avsv/AVSV_2005_0005/AVSV_2005_0005.pdfsig sowie Änderungen derselben, abrufbar unter https://www.ris.bka.gv.at/, Zugang am 10.07.2020.
- 7. Apothekergesamtvertrag gemäß §§ 348a ff ASVG, § 181 BSVG, § 193 GSVG und § 128 B-KUVG samt Kommentaren, abrufbar unter https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/newspresse.nsf/webPages/4E4DD0F8172AD880C1257142002721F3, Zugang am 10.07.2020.



Für Sie gelesen:

Behandlungspfad nicht-spezifischer Rückenschmerz auf Primärversorgungsebene

Kürzlich wurde der vom Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung (IAMEV) der Medizinischen Universität Graz im Auftrag des Hauptverbands der österreichischen Sozialversicherungsträger erstellte Behandlungspfad für Patientinnen und Patienten mit nicht-spezifischem Rückenschmerz in Österreich publiziert. Ziel des von einem Team um Univ.-Prof. in Dr. in med. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch erarbeiteten Behandlungspfads ist die Ermöglichung eines einheitlichen und evidenzbasierten Vorgehens auf Primärversorgungsebene. Die wissenschaftliche Basis für die Behandlungspfade bildeten dabei neun nationale bzw. internationale evidenzbasierte Leitlinien zum Management von Personen mit unspezifischen Rückenschmerzen, welche über eine systematische Recherche in Leitlinien-datenbanken und Medline identifiziert wurden. Daraus wurden insgesamt 482 relevante Empfehlungen extrahiert, die dann thematisch gruppiert und zu Kernaussagen zusammengefasst wurden. Auf Basis dieser Kernaussagen wurde abschließend ein Behandlungspfad für Personen mit unspezifischen Rückenschmerzen für Österreich entwickelt

Der Pfad besteht aus einem grafisch aufbereiteten Algorithmus sowie begleitenden Infoboxen. Neben allgemeinen Grundsätzen in der Versorgung von Personen mit unspezifischen Rückenschmerzen werden vor allem die Themen des diagnostischen Vorgehens (u.a. Bildgebung), nichtmedikamentöser und medikamentöser Therapien sowie multimodaler Schmerztherapieprogramme behandelt. Tätigkeitsbereiche, bei denen die Koordination verschiedener Versorgungsebenen empfohlen

wird, sind im Behandlungspfad speziell gekennzeichnet.

Die wichtigsten Inhalte des Behandlungspfads zum Vorgehen bei nicht-spezifischem Rückenschmerz:

- Die Hauptkoordination für den gesamten Versorgungsprozess sollte durch eine Ärztin/ einen Arzt erfolgen. Diese/dieser gilt als erste Anlaufstelle für die Erkrankten und koordiniert sämtliche Behandlungsschritte.
- Im Zuge einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung erfolgt die Differenzierung zwischen spezifischen und nicht-spezifischen Rückenschmerzen. Extravertebrogene Ursachen sollen erkannt und die Wahrscheinlichkeit abwendbarer gefährlicher Erkrankungen abgeschätzt werden.
- Warnhinweise für gefährliche Verläufe Red Flags – bei Rückenschmerzen werden aufgelistet, bei deren Vorliegen je nach Verdachtsdiagnose die weiterführende Abklärung mittels bildgebender Verfahren, Labordiagnostik bzw. Überweisung an eine Fachärztin/einen Facharzt oder eine Spezialambulanz, indiziert sind.
- Finden sich durch Anamnese und körperliche Untersuchung keine
 Warnhinweise auf gefährliche Verläufe oder andere ernstzunehmende Pathologien, sollen vorerst keine weiteren diagnostischen Maßnahmen durchgeführt werden.
- Da die Beschwerden bei akuten nichtspezifischen Rückenschmerzen häufig selbst limitierend sind, reichen beim Großteil der Personen eine Beratung und symptomorientierte Akutversorgung aus, wobei in erster Linie nicht-medikamentöse Interventionen wie z.B. Ausdauer/



Krafttraining, Dehnungsübungen und Wärmetherapien empfohlen werden. Die Patientinnen/Patienten sollen dabei die Aktivitäten des täglichen Lebens fortsetzen und körperlich aktiv sein.

- Zeigen nicht-medikamentöse Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg, kann zusätzlich eine medikamentöse Therapie primär mit NSAR in Betracht gezogen werden. Medikamente sollen in der niedrigsten wirksamen Dosierung und so kurz wie möglich angewendet werden. Invasive Maßnahmen werden bei nichtspezifischem Rückenschmerz generell nicht empfohlen.
- Bestehen nach 2 bis 4 Wochen trotz leitliniengerechter Therapie anhaltende nicht-spezifische Rückenschmerzen, sollen psychosoziale und arbeitsplatzbezogene Risikofaktoren für eine Chronifizierung erhoben werden.
- Bei anhaltenden Schmerzen nach 4 bis 6 **Wochen** trotz leitliniengerechter Therapie soll ein weiterführendes Assessment zur weiteren Therapieplanung und Abklärung, ob bildgebende Verfahren, Labordiagnostik bzw. eine Überweisung an eine Fachärztin/

- einen Facharzt oder eine Spezialambulanz indiziert sind, erfolgen. Die Wiederholung der Bildgebung ohne relevante Änderung des klinischen Bildes soll nicht erfolgen.
- Bei weiterhin anhaltenden nicht-spezifischen Rückenschmerzen nach 12 Wochen (chronisch) können neben den oben genannten Maßnahmen weitere nichtmedikamentöse Therapien eingesetzt werden. Opioide können bei chronischen nicht-spezifischen Rückenschmerzen für 4 bis 12 Wochen angewendet werden. Eine längerfristige Anwendung sollte nur dann erfolgen, wenn unter der zeitlich befristeten Therapie die Schmerzen und/oder die körperliche Beeinträchtigung klinisch relevant reduziert wurden und maximal geringe Nebenwirkungen auftraten.

Literatur

Siebenhofer-Kroitzsch A. et al.: Behandlungspfad: Nicht-spezifischer Rückenschmerz auf Primärversorgungsebene, Endbericht, Version 1.1 (2019), abrufbar unter https://www.sozialversicherung.at/cdscontent/ load?contentid=10008.726893&version= 1574087776.

12

Arzneimittel-Engpässe: Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung trat mit 1.4.2020 in Kraft

Das Problem der Nicht-Lieferfähigkeit von Arzneimitteln ist nicht erst seit der Corona-Pandemie evident. Alleine im Jahr 2019 wurden dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) 323 Vertriebseinschränkungen von Arzneimitteln gemeldet [1]. Einer der Gründe für die Arzneimittelknappheit waren so genannte Parallelexporte, bei denen Parallelhändler Arzneimittel in Osterreich zu einem vergleichsweise niedrigen Preis einkaufen und im Ausland zu höheren Preisen verkaufen. Als Folge davon stehen dem österreichischen Markt weniger Arzneimittel zur Verfügung. Um die Versorgung der Patientinnen und Patienten weiterhin sicherzustellen, muss entweder auf wirkstoffgleiche, meist teurere Medikamente

oder auf therapeutisch gleichwertige Ersatzpräparate umgestellt werden, oder man greift auf Arzneimittelimporte aus dem Ausland zurück.

Mit 1. April 2020 ist nun die Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung in Kraft getreten, durch die künftig bei Produkten mit Vertriebseinschränkungen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit Exporte in andere Vertragsparteien des Europäischen Wirtschaftsraums verboten werden. Dies soll die Versorgung in Österreich sicherstellen und langfristig zu einem Rückgang der Lieferengpässe führen.



Konkret legt die Verordnung folgendes Procedere fest:

Der Zulassungsinhaber ist verpflichtet, jede über voraussichtlich zwei Wochen hinausgehende Nichtverfügbarkeit oder über voraussichtlich vier Wochen hinausgehende nicht ausreichende Verfügbarkeit einer verschreibungspflichtigen Arzneispezialität im Inland unverzüglich dem BASG zu melden. Das BASG prüft diese Meldungen und nimmt bei Vorliegen der Voraussetzungen die Arzneispezialitäten in die Liste gemäß Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung gemäß § 57a Abs. 2 Arzneimittelgesetz auf. Für die in diese Liste aufgenommenen Arzneispezialitäten gilt gemäß § 5 der Verordnung ein **Exportverbot**. Die Liste ist öffentlich einsehbar [2].

Eine Überprüfung kann auch dann erfolgen, wenn keine Meldung durch den Zulassungsinhaber vorliegt, das BASG jedoch Kenntnis über Einschränkungen auf einem anderen Weg erhalten hat. Eine Listung und damit verbunden ein Exportverbot sind auch dann möglich, wenn nach Angaben des Zulassungsinhabers keine Einschränkung der Vertriebsfähigkeit vorliegt, der Bedarf in Österreich aber trotzdem nicht gedeckt ist. Der Dachverband der Sozialversicherungsträger wird die Entwicklung der Liste genau beobachten und in ausgewählten Fällen das BASG informieren.

Das Exportverbot gilt nur temporär: Bei Wegfall der Einschränkung der Vertriebsfähigkeit hat das BASG unverzüglich die **Löschung** der betreffenden Arzneispezialität aus der Liste vorzunehmen.

Arzneimittel-Engpässe können neben den Parallelexporten vielfältige Gründe haben wie z.B. produktionstechnische Probleme, Qualitätsprobleme bei Rohstoffen oder Endprodukten oder einfach einen erhöhten Bedarf. Mit der Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung wurde jedoch ein erster wichtiger Schritt aesetzt.

Literatur

- 1. BASG, Arzneimittel-Lieferengpässe, Stand: 10.04.2020, abrufbar unter: https://www. ages.at/en/service/services-press/pressreleases/arzneimittel-engpaesse, Zugang am 10.07.2020.
- 2. Liste gemäß Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung: https://medicineshortage.basg.gv.at/ vertriebseinschraenkungen.

Erhöhtes Risiko für die Verschreibung von Antiallergika durch Magensäureblocker

Über 1,5 Mio. Österreicherinnen und Osterreicher erhalten zumindest einmal im Jahr ein Rezept für einen Magensäureblocker, meistens einen PPI. Unbestritten ist deren Einsatz bei gastroösophagealer Refluxkrankheit, Behandlung von Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür, zur Eradikation von Helicobacter pylori, zur Prävention der durch NSAR-induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatientinnen und -patienten, Behandlung von Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen. Problematisch ist deren Einsatz allerdings außerhalb der Zulassung und über längere Zeit. Problemfelder wie Clostridium-difficile-Infektionen, Störungen der Darmflora und Mikronährstoffaufnahme sind schon länger bekannt [1].

Die Analyse der Abrechnungsdaten der österreichischen Krankenversicherungsträger brachte eine zusätzliche Erkenntnis, die im Fachmagazin "Nature Communications" publiziert wurde [2]: Die Einnahme von Magensäureblockern erhöht das Risiko für die nachfolgende Verschreibung von Medikamenten, die bei allergischen Symptome eingesetzt werden, und Allergen-Immuntherapien auf das zwei- bis dreifache. Der Effekt war bei Frauen deutlich ausgeprägter und steigt durch kumulative Wirkung im Laufe des Lebens an. Das relative Risiko ist bei älteren Menschen ab 60 Jahren sogar verfünffacht. Begründet wird diese Nebenwirkung einerseits durch die von den PPI geblockte Magensäureproduktion. Dadurch wird die "Säureschranke" aufgehoben und auch pH-abhängige Enzyme gestört,



die eine anschließende Verdauung von Nahrungsmitteln durch die Bauchspeicheldrüse regulieren. Allergene dringen dadurch unzureichend verarbeitet in den Darm vor Eine damit verbundene vermehrte Bildung allergenspezifischer IgE-Antikörper wurde in Tiermodellen und Anwendungsbeobachtungen an Menschen festgestellt. PPIs haben andererseits direkten Einfluss auf natürliche Immunzellen und zwingen diese zu einer allergischen Antwort. Das kann sowohl respiratorische als auch Nahrungsmittel-Allergien auslösen oder allergische Symptome bei Menschen, die bereits unter Allergien leiden, verstärken. Auch direkte allergiefördernde

Effekte durch Adjuvanzien (z.B.: Aluminium in Sucralfaten) und indirekte proallergene Immunmodulation durch Veränderungen des intestinalen Mikrobioms (Darmflora) werden angenommen. Der klare Zusammenhang zwischen Magensäurehemmern und Antiallergika konnte für andere häufig verschriebene Medikamentengruppen (Antihypertensiva, Statine) nicht nachgewiesen werden.

Fazit

Die Empfehlung ist daher, Magensäureblocker, vor allem PPI, nur kurzzeitig entsprechend der zugelassenen Indikationen einzunehmen. Der freie Ladenverkauf ist als kritisch einzustufen. [2]

Autorinnen und Autoren

Univ.-Prof.in Dr.in Erika Jensen-Jarolim Head Abt. Comparative Medizin Interuniversitäres Messerli ForschungsInstitut Veterinärmedizinische Universität Wien, Medizinische Universität Wien und Universität Wien

Dr.in Galateja Jordakieva Institut für Arbeitsmedizin Universitätsklinik für Innere Medizin II. Medizinische Universität Wien Ao. Univ.- Prof. Dr. Michael Kundi Zentrum für Public Health Institut für Umwelthygiene Medizinische Universität Wien

Dipl.-Ing. Berthold Reichardt Behandlungsökonomie Österreichische Gesundheitskasse, Burgenland

Literatur

- 1. Jaynes M. und Kunar, A.B.: The risks of longterm use of proton pump inhibitors: a critical review. Ther Adv Drug Saf 10:1-13 (2019).
- 2. Jordakieva G., Kundi M., Untersmayr E., Pali-Schöll I., Reichardt B. und Jensen-Jarolim E.: Country-wide medical records infer increased allergy risk of gastric acid inhibition. Nat Commun 10:3298 (2019).

Klinischer Nutzen onkologischer Arzneimittel nach europäischer Zulassung

Als Goldstandard für die Bewertung des klinischen Nutzens von onkologischen Therapien gelten eine relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens, der Lebensqualität und/oder von Toxizitäten. Aufgrund der Einführung beschleunigter Zulassungsverfahren von Arzneimitteln durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) werden Medikamente jedoch nicht nur immer rascher, sondern auch oftmals lediglich auf Grundlage von primären Surrogat-Endpunkten zugelassen und in der Folge eingesetzt [1-4]. Diese erhöhen die Unsicherheiten hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Profils von Arzneimitteln. [5]. Der unsichere Nutzen zum Zeitpunkt der Zulassung von onkologischen Therapien konnte auch in einer Querschnittsanalyse des Ludwig Boltzmann Institutes für Health Technology Assessments (LBI-HTA) gezeigt werden [6]. Diese untersuchte 134 Onkologika, welche in den Jahren 2009 bis 2016 von der EMA zugelassen wurden. In 40% der Zulassungsstudien konnten keine Informationen zum Studienendpunkt "medianes Gesamtüberleben" identifiziert werden. 39% der onkologischen Therapien wiesen eine Lebensverlängerung von 0-3 Monaten auf. Fünf Prozent "verkürzten" das mediane Gesamtüberleben und in nur 16% der

Fälle lag eine Lebensverlängerung von über drei Monaten vor.

Obwohl einige Onkologika unter Auflagen zugelassen werden, welche weitere Daten zu Sicherheit und/oder Wirksamkeit fordern, werden diese oft nicht erfüllt [1]. Daher war Ziel einer Folgestudie des LBI-HTA die Evidenz nach EMA-Zulassung, vor allem für jene Medikamente mit unsicheren Nutzen-Risiko-Profilen, zu ermitteln [3]. Folglich wurden 102 Onkologika untersucht, welche auf Grundlage von Surrogat-Endpunkten ohne verfügbare Resultate zum Gesamtüberleben zwischen 2009-2015 durch die EMA zugelassen wurden. Hierbei zeigte sich, dass nach einer Monitoring-Periode von mindestens drei Jahren nach Marktzulassung vierzehn Studienupdates verfügbar waren. Dennoch war mindestens drei Jahre nach EMA-Zulassungen für etwa 28% der analysierten Therapien (n = 29/102) immer noch kein Wissen hinsichtlich des Gesamtüberlebens verfügbar.

Um eine gerechte Verteilung von limitierten Gesundheitsressourcen zu gewährleisten, muss der klinische Nutzen hinsichtlich relevanter Endpunkte entweder auf nationaler oder supranationaler Ebene regelmäßig und transparent untersucht werden.

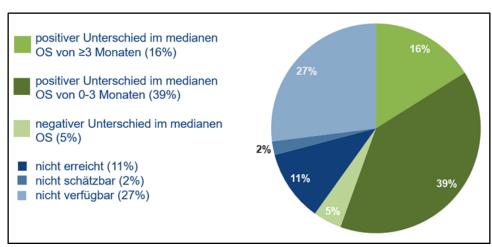


Abbildung 1: Unterschied im medianen Gesamtüberleben (OS) bei 134 Onkologika, zugelassen zwischen Jänner 2009 und April 2016.

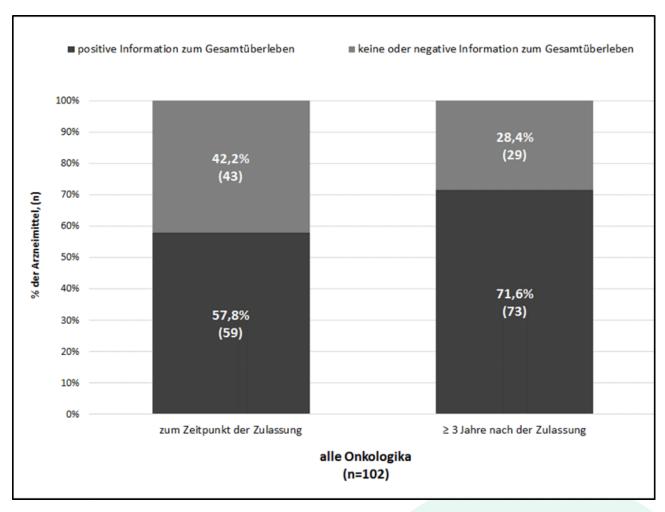


Abbildung 2: Verfügbare Evidenz hinsichtlich des Studienendpunktes Gesamtüberleben (OS) zum Zeitpunkt der Zulassung und mindestens drei Jahre nach Marktzulassung (n = 102).

Autorinnen und Autoren

Nicole Grössmann, MSc Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment Wien, Department of Health Economics, Center for Public Health, Medizinische Universtität Wien

Mag. (FH) Martin Robausch, MPH Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment Wien, Österreichische Gesundheitskasse, Niederösterreich

Interessenkonflikt

Sowohl Frau Nicole Grössmann, MSc als auch Herr Mag. (FH) Martin Robausch, MPH erklären, dass bei ihnen kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur

- Banzi R., Gerardi C., Bertele V. und Garattini S.: Approvals of drugs with uncertain benefitrisk profiles in Europe. Eur J Int Med 26:572– 584 (2015).
- 2. Vella Bonanno P., Ermisch M., Godman B., Martin A.P., Van Den Bergh J., Bezmelnitsyna L et al.: Adaptive Pathways: Possible Next Steps for Payers in Preparation for Their Potential Implementation. *Front Pharmacol* 8:497 (2017).
- 3. Grössmann N., Robausch M., Rosian K., Wild C. und Simon J.: Monitoring evidence on overall survival benefits of anticancer drugs approved by the European Medicines Agency between 2009 and 2015. *Eur J Cancer* 110:1–7 (2019).
- 4. Grössmann N., Del Paggio J.C., Wolf S., Sullivan R., Booth C.M., Rosian K. et al.: Five years of EMA-approved systemic cancer therapies for solid tumours a comparison of two thresholds for meaningful clinical benefit. *Eur J Cancer* 82:66–71 (2017).
- 5. Kim C. und Prasad V.: Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals. *JAMA Int Med* 175:1992-1994 (2015).
- Grössmann N. und Wild C.: Between January 2009 and April 2016, 134 novel anti-cancer therapies were approved: what is the level of knowledge concerning the clinical benefit at the time of approval? *ESMO Open* 1:esmoopen-2016-000125 (2016).



COPD - Mehr Luft zum Leben

Mit dem Winter und dem damit einhergehenden feuchtkalten Wetter steigt das Risiko für Infekte. Sie können Auslöser von Exazerbationen bei bestehender chronischobstruktiver Lungenerkrankung, kurz COPD, sein. Im Folgenden erhalten Sie einen Überblick zu COPD und wir fassen für Sie die neueste GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) Leitlinie 2019 zusammen.

Epidemiologie

Von der langsam voranschreitenden Erkrankung der Lunge sind laut WHO weltweit 250 Millionen Menschen betroffen und sie war 2015 für 3.2 Millionen Tote (5% aller Todesfälle) verantwortlich [1]. Der Anteil der COPD-Erkrankten der österreichischen Bevölkerung über 40 Jahre wurde 2005 auf 10,6% geschätzt und lag im Europavergleich hoch [2]. Die epidemiologischen Schätzungen variieren aber stark, wie viele genau erkrankt sind, ist nicht bekannt, da keine einheitliche Erfassung der Diagnosen und Erkrankungsstadien erfolgt. Ausgehend von internationalen Daten (durchschnittliche Jahrestherapiekosten von 600-1.500 €) und ca. 250.000 diagnostizierten COPD-Erkrankten konnten die Gesamtbehandlungskosten für COPD in Österreich für das Jahr 2011 auf 150–375 Mio. € geschätzt werden. Durch viele Krankenstandstage, Einschränkung der Erwerbstätigkeit bzw. Pflegeaufwand ist ein zusätzlicher volkswirtschaftlicher Schaden gegeben [3].

Pathophysiologie

COPD ist charakterisiert durch eine chronischprogrediente Verengung der Atemwege, welche die normale Atmung erschwert. Bedingt ist die Veränderung der Luftwege durch die Zerstörung von Lungengewebe (Emphysem) und Entzündungen kleiner Atemwege (obstruktive Bronchiolitis). Beide Mechanismen gehen fließend ineinander über. Von einer chronischen Bronchitis spricht man,

wenn jemand mindestens drei Monate lang in zwei aufeinander folgenden Jahren Husten und Auswurf hat. Persistierende Entzündungen der Atemwege führen zu Umbauprozessen und zur Zerstörung von Alveolarsepten. Die daraus resultierende Überblähung der Lunge führt zur Überdehnung der Atemmuskulatur und zu vermehrter Atemarbeit.

Als kardinaler Risikofaktor gilt das Rauchen von Tabak. Die WHO schätzt, dass in sogenannten "high-income-countries" 73% der COPD-Todesfälle auf das Rauchen zurückzuführen sind [4]. Auch Langzeitbelastung durch andere Umweltnoxen (Luftverschmutzung) und berufsbedingte Belastung durch inhalierte Partikel an staubigen Arbeitsplätzen oder Gase/Rauch können die Atemwege schädigen. Patientenindividuelle Risikofaktoren wie Alter. weibliches Geschlecht, α1-Antitrypsin- Mangel, sozialer Status, Lungenentwicklung und Lungenerkrankungen (Asthma, Infektionen) tragen zur Entstehung bei [5].

Symptome

Die bedeutendsten Symptome sind Dyspnoe, chronischer Husten und Auswurf. Husten kann mit und ohne Auswurf auftreten. Dyspnoe tritt anfangs unter Belastung auf, im fortgeschrittenen Stadium auch in Ruhe. Weitere Symptome sind Atemgeräusche (Keuchen) und Enge in der Brust. Mit dem Progress der Erkrankung kommen Probleme wie Gewichtsverlust, Anorexie, Fatigue, Synkopen, Knöchelödeme, Angst oder Depression hinzu. Charakteristisch für COPD sind Exazerbationen, also die akute Verschlechterung der Erkrankung, wobei 80% der Exazerbationen ambulant behandelt werden. Sie werden oft durch virale oder bakterielle Infektionen bedingt und beschleunigen die Abnahme der Lungenfunktion. Sie sind als negativer prognostischer Faktor für weitere Exazerbationen und der Morbidität zu sehen. Da COPD-Patientinnen und -Patienten oftmals multimorbid sind, muss

speziell bei akuter Verschlechterung auch an Differenzialdiagnosen wie akutes Koronarsyndrom, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, Embolie und Pneumonie gedacht werden [5].

Diagnose

Es ist mit einer hohen Dunkelziffer von nicht diagnostizierten Personen zu rechnen, wenngleich der Zeitpunkt der Diagnose große Bedeutung für die Prognose hat. Beim Vorliegen von Symptomen und Risikofaktoren wird die Diagnose der COPD mittels Spirometrie gesichert. Durch Messung des forcierten, exspiratorischen Volumens in der 1. Sekunde (Einsekundenkapazität FEV1) und der forcierten Vitalkapazität (FVC) kann das Ausmaß der Obstruktion festgestellt werden. Ist auch nach dem Broncholysetest (Inhalation Bronchodilatator) das Verhältnis von FEV1/FVC < 0,7 (also weniger als 70% des maximalen Ausatemvolumens in der 1. Sekunde) liegt eine Obstruktion vor, die das Diagnosekriterium einer COPD erfüllt.

In weiterer Folge wird der Schweregrad der Obstruktion mittels FEV1- Wert in prozentualer Relation zum Normwert (alters-/geschlechts-adapierte FEV1 einer gesunden Referenzpopulation) gestellt und in GOLD Grade 1–4 eingeteilt (Tabelle 1). Zwischen den Symptomen bzw. dem Gesundheitszustand und der FEV1 ist nur ein schwacher Zusammenhang gegeben.

	en mit FEV1/FVC < 0,7 ronchodilatatorisch)
Gold 1	FEV1 : ≥ 80% Normwert
Gold 2	FEV1 : ≥ 50% bis 80% Normwert
Gold 3	FEV1 : ≥ 30% bis 50% Normwert
Gold 4	FEV1: < 30% Normwert

Tabelle 1: Schweregrade der Obstruktion nach GOLD.

Therapieziele

Zwei Ziele werden im Rahmen der Therapie angestrebt, zum einen die Linderung der Symptome, die Verbesserung der Belastbarkeit und des Allgemeinzustandes. Zum anderen soll das Risiko für Krankheitsprogredienz und negative Ereignisse gesenkt werden. Wichtige prophylaktische und therapiebegleitende Maßnahmen sind ein Rauchstopp (inkl. Passivrauchen) sowie die Influenza- und Pneumokokken-Impfung. Im Rahmen des Therapieziels sollen Patientinnen und Patienten multimodal zu Risiken und Therapie-Management geschult werden, inkl. physiotherapeutischer Atemtherapie, körperlichem Training, Ernährungsberatung und psychosozialer Beratung [5].

Medikamentöse Therapieoptionen

Folgende Klassen der medikamentösen Therapie stehen zur Verfügung. Das Rückgrat der medikamentösen Behandlung sind inhalative Bronchodilatatoren (Übersichtstabellen am Ende des Artikels). Von zentraler Bedeutung für die Wirksamkeit der Therapie ist die korrekte Anwendung und Adhärenz zum Inhalationsgerät. Das Inhalationsgerät sollte auf die Einatmungskraft jeder einzelnen Patientin/jedes einzelnen Patienten abgestimmt sein und es ist auch eine regelmäßige Schulung bzw. Überprüfung der Inhalationstechnik erforderlich. Druckgasinhalatoren, insbesondere ohne Spacer, erfordern eine gute Koordination (Atmung und Inhalation), wogegen Pulverinhalatoren nur bei einer höheren Einatmungskraft (inspirat. Flussrate ≥ 30 L/min) sinnvoll sind [6].

Kurzwirksame Beta-2-Sym-pathomimetika (SABA) und Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

Sympathomimetika wirken selektiv und agonistisch auf die Beta-2-Rezeptoren der Bronchialmuskulatur und führen zu

Entspannung dieser. SABA wirken in der Regel 4-6 h, wogegen LABA 12-24 h lang bronchodilatatorisch wirken. Nebenwirkungen wie Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, selten Angina pectoris oder Palpitationen und Tremor (v.a. bei älteren Patientinnen und Patienten, höheren Dosen) werden beschrieben. Ebenfalls kann eine Hypokaliämie (unter Diuretika) beobachtet werden [7].

Kurzwirksame Muskarin-Rezeptor-Antagonisten (SAMA) und langwirksame Muskarin-Rezeptor-Antagonisten/ Anticholinergika (LAMA)

Die Wirkung beruht auf der Wirkaufhebung von Acetylcholin auf die glatten Muskelzellen der Atemwege, welche die Bronchienverengung auslösen. LAMA wirken je nach Wirkstoff 12 bis über 24 Stunden. Sie führen zu einer Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1), der COPD-Symptome sowie zu einer Reduktion von Exazerbationen. Im Vergleich zu LABAs zeigen sie einen größeren Effekt auf die Exazerbationsrate. Da die anticholinergen Wirkstoffe schlecht resorbiert werden, sind die Nebenwirkungen gering und Mundtrockenheit ist der Hauptnebeneffekt [7].

LABA/LAMA-Fixkombination

Zahlreiche Kombinations-Inhalatoren aus LABA und LAMA sind verfügbar. Sie sind potenter einzuschätzen als die jeweiligen Einzelmedikamente [7].

Inhalative Corticosteroide (ICS) bzw. ICS-Fixkombinationen

Inhalative Corticosteroide wirken dosisabhängig entzündungshemmend in den Atemwegen, typische Nebenwirkungen sind Soor und Heiserkeit. Sie werden nicht zur Monotherapie eingesetzt. Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer COPD und Exazerbationen kann ein ICS in Kombination mit einem LABA oder LABA/LAMA eine Option sein. ICS wurden in der GOLD 2019 neu bewertet [11].

Phosphodiesterase(PDE)-4-Inhibitoren

PDE-4-Inhibitoren wirken entzündungshemmend durch Abbauhemmung von intrazellulären zyklischem AMP. Der einzig zugelassene Vertreter dieser Gruppe ist Roflumilast (Daxas®, RE 1). Diese orale Therapie kann einmal täglich zusätzlich zur Bronchodilatator-Therapie bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit sehr schwerer COPD mit erhöhter Exazerbationsrate eingesetzt werden. Es weist mehr Nebenwirkungen als die inhalative Therapie auf. Häufig kommt es zu Schlafstörungen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust und Kopfschmerzen [7].

Antitussiva und Mukoytika

Eine regelmäßige Einnahme von Antitussiva wird nicht empfohlen. Alternativ kommen codeinfreie Präparate zum Einsatz wobei die Anwendung jedenfalls auf drei Wochen beschränkt werden sollte. Die Indikation zum Einsatz von Mukolytika sollte kritisch gestellt werden. Widersprüchliche Resultate und geringe Effekte sprechen gegen den großzügigen Einsatz [7].

Antibiotika

Antibiotika können bei moderaten Exazerbationen indiziert sein. Makrolidantibiotika in der Dauertherapie sollen wegen der Resistenzentwicklung und unerwünschten Wirkungen nur in begründeten Fällen erwogen werden [7].

Sauerstofftherapie

Bei Patientinnen und Patienten mit stabiler COPD und moderater Entsättigung in Ruhe bzw. unter Belastung (SpO₂ ≥ 90%) sollte die Langzeit-Sauerstofftherapie nicht routinemäßig, sondern individuell in Abhängigkeit vom evaluierten Sauerstoff-Bedarf verordnet werden [7].

Theophyllin

Theophyllin führt durch eine nicht selektive

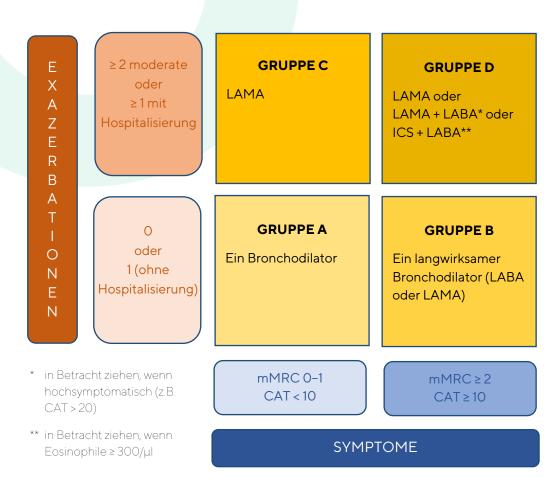


Abbildung 1: Schema zur COPD-Behandlung, modifiziert nach GOLD-Report 2019 [11]; mMRC: Modified British Medical Research Council: Einteilung der Dyspnoe bei COPD von 0 (Dyspnoe bei starken Anstrengungen) bis 4 (Dyspnoe beim An-/Ausziehen). CAT = COPD Assessment Test: Selbst-Beurteilung mit acht Fragen. Punktwert zwischen 0-40, je niedriger desto weniger ist der Alltag durch die COPD beeinträchtigt.

Hemmung von Phosphodiesterasen zu einer Erschlaffung der glatten Muskulatur der Atemwege und hat eine antientzündliche Komponente. Theophyllin ist bei COPD nicht mehr indiziert, da es laut zwei großen Studien keinen Vorteil bringt [8].

IL-5-Inhibtoren

Monoklonale Antikörper sind bei eosinophilem Asthma zugelassen. Für die Zusatztherapie von IL-5-Inhibitoren wie Benralizumab bei Patientinnen und Patienten mit moderater oder schwerer COPD (ohne Subgruppenanalyse) konnte bislang keine signifikante Reduktion der Exazerbationen belegt werden [9]. Auch bei Mepolizumab liefen Studien zur Indikationsstellung COPD, wobei 2018 keine FDA-Zulassung erwirkt werden konnte [10].

GOLD-Richtlinien 2019

Früher wurden die GOLD-Grade (FEV1 postbronchodilatatorisch) zur Festlegung der medikamentösen Therapie herangezogen. Seit 2017 erfolgt die initiale medikamentöse Therapie nach Zuordnung der Patientinnen und Patienten in die Risikoklassen nach GOLD, wobei die beiden Kriterien Exazerbationsrate und Symptomstärke ausschlagendgebend sind.

Dyspnoe

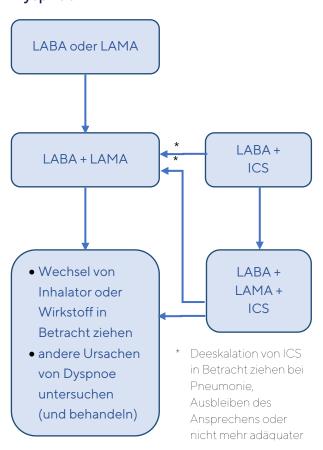
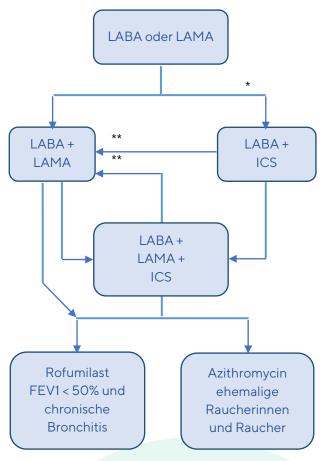


Abbildung 2: Schema zur Folgetherapie (Follow Up) bei Dyspnoe, modifiziert nach GOLD-Report 2019 [11].

Die aktuelle GOLD-Richtlinie 2019 [11] trennt in ihren neuen Behandlungspfaden die Initialtherapie von der Folgetherapie (Follow Up). Die Initialtherapie nach Risikoklassen A-B-C-D bleibt im Wesentlichen gleich (Abbildung 1). Neu kommt die Eosinophilie zur Entscheidungsfindung hinzu, da ihre Präsenz mit dem Ansprechen auf inhalative Kortikosteroide korreliert. Zur Prävention von Exazerbation können LABA/ICS ab 300 Eosinophile/µl in der Initialtherapie der Gruppe D in Betracht gezogen werden. Hinzu kommt ein Schema zur Folgebehandlung (Follow Up), welches Eskalations- und Deeskalations-Wege vorsieht.

Exazerbationen



- * in Betracht ziehen, wenn Eosinophile über 300/µl oder 100/µl + mindestens zwei moderate Exazerbationen bzw. eine mit Hospitalisierung
- ** Deeskalation von ICS in Betracht ziehen bei Pneumonie, Ausbleiben des Ansprechens oder nicht mehr adäquater Indikation

Abbildung 3: Schema zur Folgetherapie (Follow Up) beim Vorliegen von Exazerbationen, modifiziert nach GOLD-Report 2019 [11].

Es ist unabhängig von der initialen Einteilung und richtet sich nach dem dominierenden Problem (Dyspnoe, Abbildung 2, oder Exazerbation, Abbildung 3). Der erste Eskalationsschritt ist eine duale Bronchodilatation. Sind beide Beschwerden gleichermaßen beteiligt, wird der Weg der Exazerbation gewählt.

Im Pfad Exazerbationen spielt die Eosinophilenzahl eine Rolle. Bei der Entscheidung von LAMA/LABA oder LABA/ICS kann die Anzahl weisend sein, da bei über 300 Zellen/µl bzw. 100 Zellen/µl plus mindestens zwei moderaten Exazerbationen im Vorjahr eine LABA/ICS Kombination präferiert wird. Die Zählung der Eosinophilen ist nur im Zusammenhang mit der Exazerbationshistorie sinnvoll, da auch andere Faktoren die Anzahl beeinflussen.

Von LAMA/LABA wird auf die Tripletherapie (LABA/LAMA/ICS) eskaliert, wenn die Eosinophilenzahl 300 Zellen/µl Blut überschreitet oder 100 Zellen/µl beträgt und im Vorjahr mindestens zwei moderate Exazerbationen aufgetreten sind. Patientinnen und Patienten mit schweren und häufigeren Exazerbationen profitieren am meisten von einer ICS-Therapie.

Eine Deeskalation bzw. Step Down kann beispielsweise bei fehlendem Ansprechen (keine Reduktion der Exazerbationen trotz ICS) oder bei Nebenwirkungen (Pneumonien) erfolgen.

Im Sinn der Therapiesteuerung ist in der neuen Version 2019 eine zyklische Überprüfung, Bewertung und Anpassung vorgesehen, um die Therapieziele bestmöglich zu erreichen.

Therapie der akuten Exazerbation

Bei Patientinnen und Patienten mit COPD und Symptomen einer Exazerbation soll frühzeitig mittels Dosissteigerung der Bronchodilatatoren, mit oralen Glucocorticoiden und ggf. mit Antibiotika behandelt werden. Bei einer akuten Exazerbation werden SABA mit oder ohne SAMA initial eingesetzt. Die Dosis kann auf 4–8 Hübe alle 3–4 Stunden mittels Dosierinhalatoren (ggf. mit Spacer) je nach Therapieansprechen erfolgen. Mit systemischen Glucocorticoiden wird die Exazerbation 5–7 Tage (max. 14 Tage) in einer Dosis von 30–40 mg Prednisolon (bzw. Äquivalente) behandelt. Findet sich neben den klinischen

Zeichen einer Infektion oder einer verstärkten Dyspnoe auch ein vermehrtes oder purulentes Sputum, ist eine Antibiotika-Therapie für 5-7 Tage indiziert. Die Auswahl richtet sich nach dem zu erwartenden Erreger und den Patientenfaktoren [12]. Mittel der Wahl ist Amoxicillin bzw. Amoxicillin/Clavulansäure, alternativ können Doxycyclin oder ein Makrolid bzw. bei schwerergradigen Exazerbationen ein Fluorchinolon indiziert sein. Besteht ein Pseudomonasrisiko (wiederholte Exazerbationen im vergangenen Jahr, schwere COPD, Pseudomonas-Isolierung, rezenter Krankenhausaufenthalt) ist ein Fluorchinolon indziert [7]. Eine umgehende stationäre Aufnahme ist u.a. bei Tachypnoe, neu aufgetretene Mobilitätseinschränkungen, Hypoxämie, beeinträchtigtem mentalen Status (fragliche Hyperkapnie), neu aufgetretenen Arrhythmien oder schweren Begleiterkrankungen erforderlich [12].

Fazit

- COPD ist eine lebensbedrohliche, weitgehend vermeidbare Erkrankung
- an erster Stelle steht der Rauchstopp und die Vermeidung einer Exposition mit inhalativen Noxen
- die individuell angepasste bronchodilatatorische Medikation ist die Basis der COPD-Therapie
- die Infektprophylaxe und die empfohlenen Schutzimpfungen sind wichtig zur Vermeidung von Exazerbationen und Progress
- von zentraler Bedeutung für die Wirksamkeit der Therapie ist die korrekte Anwendung und Adhärenz zum Inhalationsgerät, regelmäßige Schulungen und Überprüfungen der Inhalationstechnik können dies gewährleisten
- die Tripletherapie ist eine Eskalationsmaßnahme bei Patientinnen und Patienten mit mehreren Exazerbationen und erhöhter Eosinophilenanzahl

Literatur

- 1. WHO: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - Key facts (2017), abrufbar unter https://www.who.int/en/news-room/ fact-sheets/detail/chronic-obstructivepulmonary-disease-(copd).
- 2. Buist A.S. et al: International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 370:741-750 (2007).
- 3. Gesundheit Österreich im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit: Themenqualitätsbericht COPD (2013), abrufbar unter https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Gesundheitssystem/Gesundheitssystemund-Qualitaetssicherung/ Qualitaetsbericht-erstattung/ Themenqualitaetsbericht-COPD-(2013). html.
- 4. WHO: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - Burden of COPD (2014), abrufbar unter https://www.who.int/ respiratory/copd/burden/en/.
- 5. GOLD: Diagnose, Management und Prävention Pocket-Leitfaden (2017), abrufbar unter https://goldcopd.org/wp-content/ uploads/2016/04/wms-GOLD-2017-German-Pocket-Guide.pdf.
- 6. Österreichische Gesellschaft für Pneumologie: Booklet Inhalative Therapie - Asthma und COPD, Update 2019(2019), abrufbar unter https://www.ogp.at/wp_ogp/ wp-content/uploads/Booklet Inhal-Therapie IC.pdf.
- 7. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Atemwegsliga unter Beteiligung der Osterreichischen Gesellschaft für Pneumologie: S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (2018), abrufbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_ szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronischobstruktive-Lungenerkrankung 2018-01.pdf.

- 8. Labaki W.W. et al.: Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2018. Am J Resp Crit Care 199:1462-1470 (2019).
- 9. Criner G.J. et al.: Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. N Engl J Med 381:1023-1034 (2019).
- 10. GSK: GSK reports on outcome of the FDA Advisory Committee on mepolizumab for the treatment of COPD patients on maximum inhaled therapy. Pressemitteilung vom 25. Juli 2018, abrufbar unter https://www.gsk. com.
- 11. Singh D. et al.: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. Eur Respir J 18:1900164 (2019).
- 12. Medizinische Universität Graz: Behandlungspfad COPD auf Primärversorgungebene, Version 1.2 (2018), abrufbar unter https://www. sozialversicherung.at/cdscontent/ load?contentid=10008.726892& version=1574087637.

Wirkstoff(e)	Handelsname	Standarddosierung laut FI
	SAMA	
Ipratropium	ATROVENT DA	2 Hübe 3 x tgl.
	SABA	
	SULTANOL DA	1(-2) Hübe bis 4 x tgl.
Salbutamol	NOVOLIZER Salbutamol Meda	1 Hub bei Bedarf
Terbutalin	BRICANYL Turbohaler	1 Hub bei Bedarf
Fenoterol	BEROTEC DA	1 Hub (Wh. nach 5 min)
	SABA + SAMA Fixkombination	
Fenoterol/Ipratropium	BERODUAL DA	1-2 Hub 3 x tgl.
	LABA	
	FORMOTEROL ratiopharm	1 Kps. 2 x tgl.
Farmantanal	NOVOLIZER Formoterol Meda	1x2 Hübe tgl.
Formoterol	OXIS Turbohaler 12 μg	1-2 x 1 Hub tgl.
	FORADIL 12 µg	1 Kps. 2 x tgl.
	FORAIR 12 µg DA	1 Hub 2 x tägl.
Salmeterol	SEREVENT Diskus 50 μg	1–2 x 1 Hub. tgl.
Sameteror	SEREVENT Evohaler 25 μg	2 Hübe 2 x tgl.
	LAMA	
Umeclidinium	INCRUSE	1 Hub 1 x tgl.
Aclidinium	BRETARIS Genuair	1 Hub 2 x tgl.
Actionium	EKLIRA Genuair	1 Hub 2 x tgl.
Glycopyrronium	SEEBRI Breezhaler	1 Kps. 1 x tgl.
Tiotropium	SPIRIVA 18 μg Handihaler	1 Kps. 1 x tgl.
Hotropium	SPIRIVA Respimat 2,5 µg	2 Hübe 1 x tgl.

Im Erstattungskodex verfügbare Präparate. Stand: Preise August 2020.

Die Tabelle enthält keine Präparate, die im Regeltext ausschließlich Asthma als Indikation anführen.

ulver-Inhalator	Dosieraerosol/Softmist-Inhalator
-----------------	----------------------------------

	COPD Indkationstext/		GOLD 2019				
Menge	KVP	Regeltext EKO	Α	В	С	D	FU
		SAMA					
200 Hübe	€ 8,25	keiner	Х				
		SABA					
200 Hübe	€ 4,90		Х				
200 Hübe	€ 6,90		Х				
200 Hübe + Inhalator	€ 8,85	keiner	Х				
120 Hübe	€ 5,30		Х				
200 Hübe	€ 6,20		Х				
		SABA + SAMA Fixkombination					
200 Hübe	€ 10,50	keiner	Х				
		LABA					
60 Kps.	€ 19,15			Х			
60 Hübe	€ 19,20			Х			
60 Hübe + Inhalator	€ 19,20			Х			
60 Hübe	€ 21,15	stabila mittalaradiga bis sabusara CODD		Х			
60 Kps.	€ 22,75	stabile mittelgradige bis schwere COPD		Х			
120 Hübe	€ 35,25			Х			
60 Hübe	€ 31,00			Х			
120 Hübe	€ 31,00			Х			
		LAMA					
30 Hübe	€ 39,60	COPD ab GOLD Grad B nach Erstverordnung durch PulmologInnen		Х	X	Х	
60 Hübe	€ 43,90	COPD ab Stadium II nach Erstverordnung durch PulmologInnen		Х	Х	Х	
60 Hübe	€ 43,90			Х	Х	Х	
30 Kps.	€ 43,90			Х	Х	Х	
30 Kps.	€ 38,85			Х	Х	X	
30 Kps. + Handihaler	€ 38,85	COPD ab GOLD 2 nach Erstverordnung		Х	Х	Х	
60 Hübe	€ 38,85	durch PulmologInnen		Х	Х	Х	
60 Hübe + Respimat	€ 38,85			Х	Х	X	

DA: Dosieraerosol; FI: Fachinformation; FU: Follow Up (Eskalationstherapie); Kps.: Kapsel; KVP: Kassenverkaufspreis; PM: Preismodell; tgl.: täglich; Wh.: Wiederholung

Wirkstoff(e)	Handelsname	Standarddosierung laut FI
	LABA + ICS Fixkombinationen	
	SALMECOMP 50 µg/500 µg	1 Hub 2 x tgl.
Salmeterol/Fluticason	AIRFLUSAL Forspiro 50 μg/500 μg	1 Hub 2 x tgl.
	SERETIDE Diskus forte	1 Hub 2 x tgl.
Formoterol/ Budesonid	SYMBICORTTurbohaler	1-2 Hübe 2 x tgl.
·	SYMBICORT Turbohaler forte	1 Hub 2 x tgl.
Vilanterol/ Fluticason	RELVAR Ellipta	1 Hub 1 x tgl.
	LABA + LAMA Fixkombinationen	
Olodaterol/Tiotropium	SPIOLTO Respimat	2 Hübe 1 x tgl.
Formoterol/ Aclidinium	DUAKLIR Genuair	1 Hub 2 x tgl.
Formoterol/ Acidinium	BRIMICA Genuair	1 Hub 2 x tgl.
Vilanterol/ Umeclidinium	ANORO Ellipta	1 Hub 1 x tgl.
Indacaterol/ Glycopyrronium	ULTIBRO Breezhaler	1 Kps. 1 x tgl.
LA	BA + LAMA + ICS Fixkombinationen	
Formoterol/Glycopyrronium/ Beclometason	TRIMBOW	2 Hübe 2 x tgl.
Vilanterol/Umeclidinium/ Fluticason	TRELEGY Ellipta	1 Hub 1 x tgl.

Im Erstattungskodex verfügbare Präparate. Stand: Preise August 2020. Die Tabelle enthält keine Präparate, die im Regeltext ausschließlich Asthma als Indikation anführen.

ulver-Inhalator	Dosieraerosol/ Softmist-Inhalator
-----------------	-----------------------------------

Managa	COPD Indkationstext/	GOLD 2019					
Menge	KVP	Regeltext EKO	Α	В	С	D	FU
		LABA + ICS Fixkombinationen					
60 Hübe	€ 30,10	COPD mit FEV1 < 60 % des Normwertes				Х	Х
60 Hübe	€ 35,40	und wiederholten Exazerbationen				Х	Х
60 Hübe	€ 39,10	(mehr als 1 x pro Jahr) nach Erstverordnung durch PulmologInnen				X	Х
60 Hübe	€ 31,30	COPD Stadium III und IV und				Х	Х
120 Hübe	€ 54,45	wiederholten Exazerbationen				Х	Х
60 Hübe	€ 54,45	(mehr als 1 x pro Jahr) nach Erstverordnung durch PulmologInnen				X	Х
30 Hübe	€ 40,85	COPD mit einem FEV1 < 70 % des Normwertes und wiederholten Exazerbationen (mehr als 1 x pro Jahr)				X	Х
		LABA + LAMA Fixkombinationen					
60 Hübe	€ 46,70	COPD ab GOLD 2 Gruppe B nach Erstverordnung durch PulmologInnen				X	Х
60 Hübe + Respimat	€ 46,70						
60 Hübe	€ 51,90	COPD ab GOLD Grad B nach Erstverordnung durch PulmologInnen				Х	Х
60 Hübe	€ 51,90					Х	Х
30 Hübe	€ 57,65					Х	Х
30 Kps.	€ 64,10					X	Х
	LA	BA + LAMA + ICS Fixkombinationen					
120 Hübe	PM €73,55	COPD ab GOLD 3 und COPD- Assessment-Test (CAT) größer gleich 10 Punkte, wenn trotz einer täglichen maximal dosierten Therapie mit LAMA + LABA oder einem LABA + ICS mind. 2 Exazerbationen oder mind. 1 Exazerbation mit stationärer Behandlung in den letzten 12 Monaten auftraten, nach Erstverordnung durch PulmologInnen					X
30 Hübe	PM € 72,70						Х

DA: Dosieraerosol; FI: Fachinformation; FU: Follow Up (Eskalationstherapie); Kps.: Kapsel; KVP: Kassenverkaufspreis; PM: Preismodell; tgl.: täglich; Wh.: Wiederholung

