



Blickpunkt-Info

Informationen für Vertragspartner

DOAK 2016

PCSK-9-Inhibitoren



*Burgenländische
Gebietskrankenkasse*

Inhalt

Vorwort	Seite 3
DOAK 2016	Seite 4
Valproat: Totalversagen der Qualitätssicherung?	Seite 7
Für Sie gelesen: WOSCOPS 20 Year Follow-Up	Seite 8
Neu am Markt: PCSK-9-Inhibitoren	Seite 9
Thiazid-Diuretika, alt aber gut	Seite 11
Diabetes und Hypertonie im Alte	Seite 12
Antipsychotika und Hyponatriämie	Seite 13
Altersabhängigkeit von Verschreibungs-mustern der oralen Antikoagulation in Österreich zwischen 2011 und 2014	Seite 14

Impressum und Offenlegung gemäß §§ 24, 25

Mediengesetz Medieninhaberin und Herausgeberin:

Burgenländische Gebietskrankenkasse, gesetzliche Krankenversicherung, Esterhazyplatz 3,
7000 Eisenstadt, UID Nummer: ATU 16253300

Kontaktadresse: Dipl.-Ing. Berthold Reichardt, Behandlungsökonomie,
Telefon +43 2682608-1405, E-Mail: berthold.reichardt@bgkk.at

Vertretungsbefugte Organe der Burgenländischen Gebietskrankenkasse: Obmann Hartwig Roth,
1.Obmann-Stellvertreter Johann Wagner, 2.Obmann-Stellvertreterin Beate Horvath

Direktor Mag. Christian Moder, Direktor-Stellvertreter Franz Winkovitsch

Aufsichtsbehörde: Die österreichische Sozialversicherung
unterliegt der Aufsicht des Bundes. Oberste Aufsichtsbehörde ist der Bundesminister 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 Burgenländische
Gebietskrankenkasse übernimmt keine Gewähr oder Haftung für deren Richtigkeit oder Vollständigkeit und
können daraus keinerlei Rechtsansprüche begründet werden. Grundlegende Richtung des periodischen
Mediums: Fach- und Informationsblatt für die Vertragspartner/innen der Burgenländischen
Gebietskrankenkasse und Entscheidungsträger/innen im Burgenländischen Gesundheitssystem

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

Satz- und Druckfehler vorbehalten

Bildquelle: Shutterstock, WGKK, BGKK,

Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Genehmigung der BGKK gestattet

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,
Sehr geehrte Damen und Herren,

so vielfältig wie die gesunden Lebensmittel der Titelseite sind die Beiträge der aktuellen Ausgabe. Die Themenvielfalt reicht von etablierten Substanzen wie den Thiazid-Diuretika und Pravastatin bis zu den neuesten Entwicklungen der NOAK und der PCSK-9-Hemmer.

Die Themen der Realversorgung sind der problematische Einsatz von Valproat bei Schwangeren und die Hyponatriämie als mögliche Nebenwirkung nach Neueinstellung auf ein Antipsychotikum.

Freundliche Grüße
DI Berthold Reichardt
Behandlungsökonomie

DOAK 2016

Vorhofflimmern (VHF, Atrial Fibrillation/AFib) ist weiterhin die häufigste kardiale Arrhythmie und betrifft aktuell über 100.000 Österreicher (1-2 % der Bevölkerung) mit altersbedingt zunehmender Inzidenz. Das Durchschnittsalter eines VHF-Patienten liegt nach Angaben der European Society of Cardiology (ESC) zwischen 75 und 85 Jahren. Ab dem 40. Lebensjahr beträgt das Lebenszeitrisko für Vorhofflimmern rund 25 %. Die Arrhythmie ist aufgrund einer fünffach erhöhten Schlaganfall-Inzidenz sowie eines dreifach erhöhten Risikos, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, mit einer fast doppelt so hohen Mortalität verbunden wie bei Menschen mit Sinusrhythmus. Das adjustierte jährliche Schlaganfallrisiko steigt - abhängig von Begleiterkrankungen - auf bis zu 15 % an. Insgesamt treten ca. 15 % aller Schlaganfälle bei Patienten mit VHF auf (1).

Laut den ESC-Guidelines kann ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1, bei gleichzeitig niedrigem Blutungsrisiko, eine Therapie mit VKA oder DOAK erwogen werden. Ist der CHA₂DS₂-VASc-Score größer gleich zwei, wird die Behandlung mit oralen Antikoagulantien empfohlen.

Zu beachten ist, dass dem aktuell gültigen EKO-Regeltext der DOAKs der CHADS₂-Score und nicht der CHA₂DS₂-VASc-Score zugrunde liegt. Demnach muss in der Altersgruppe zwischen 65 und 75 Jahren unabhängig vom Geschlecht ein weiteres Kriterium (i.e. Hypertonie, KHK oder Diabetes mellitus) vorliegen um eine ABS-Bewilligung zu erhalten (2).

Seit 2012 sind nun zunehmend DOAKs zur Embolieprophylaxe und vor allem Prävention des ischämischen Schlaganfalles auf dem österreichischen Markt in Verwendung. Die VO-Zahlen von Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind in dieser Zeit von 18.995 /Quartal auf 277.636 / Quartal gestiegen. Die entsprechenden Kosten von € 1,3 Mio. auf € 21,9 Mio. / Quartal.

Die Verordnungen und Kosten der Vitamin-K-Antagonisten (VKA = Sintrom®, Marcoumar®, Phenprocoumon „ratiopharm“®) sind im gleichen Zeitraum nur marginal gesunken (Verordnungen 85.222 auf 67.292 / Quartal; Kosten von € 838.000 auf € 664.000).

Dies legt den Schluss nahe, dass durch die zeitgleiche Propagierung des CHADS₂- bzw. CHA₂DS₂-VASc-Score nun einer breiteren Patientengruppe eine Antikoagulation angeboten wird, zumal sich die Inzidenz von Thrombosen oder Lungenembolien (weitere Indikation) nicht wesentlich verändert hat. Sicherlich sind durch die fixe Dosis der DOAK und dem Wegfall der notwendigen Gerinnungskontrollen Patienten und Ärzte leichter von einer „Blutverdünnung“ zu überzeugen. Durch das Wegfallen der INR-Kontrollen sind sich umgekehrt aber viele Patienten nach einer gewissen Einnahmezeit gar nicht mehr bewusst dass sie ein Antikoagulans einnehmen („wofür oder wogegen nehme ich dieses Präparat eigentlich ein?“).

Umso verantwortungsvoller ist nun die Aufgabe des betreuenden Arztes nicht nur bei der Indikationsstellung und Auswahl des Antikoagulans sondern vor allem auch bei der Verlaufsbetreuung der VHF-Patienten.

Die richtige und rechtzeitige Entscheidung für eine OAK zur Schlaganfall- und Thromboembolieverhinderung kann mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score relativ einfach abgearbeitet werden. Zu bedenken ist aber, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis mit dem Blutungsrisiko abgewogen werden muss (siehe HAS-BLED-Score).

Die Wahl des oralen Antikoagulans sollte daher individuell für den Patienten unter Beachtung von Nierenfunktion, Co-Medikation, Compliance, Patientenalter und -gewicht, sowie des intrazerebralen Blutungsrisikos erfolgen. (3,4).

Die heute häufig zu beobachtende Meinung, dass auch bei VHF-Patienten unter 65 Jahren bei Vorliegen einer Hypertonie, eines Diabetes mellitus oder einer KHK eine Indikation für eine DOAK-Einstellung gegeben ist, entspricht nicht den Leitlinien oder dem Regeltext. Umgekehrt erlaubt aber der EKO-Regeltext bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz auch bei Männern unter 65 Jahren die Kostenübernahme für ein DOAK.

Vor Therapiebeginn müssen daher neben Laborwerten (Hämoglobin; Kreatinin bzw GFR, Leberwerte) eine exakte Medikamentenaufzeichnung und Blutdruck-Kontrolle erfolgen und die individuelle Präferenz des Patienten diskutiert und dokumentiert werden.

Dem Erstverordner obliegt die Verantwortung für die Aufklärung, Aushändigung eines Antikoagulantien-Passes und die Organisation des Follow-ups mit Information über die notwendigen Kontrollen, der Wirkung bzw. Nebenwirkungen, Laborkontrollen (vor allem Kreatinin/GFR) und zu beachtenden Co-Medikation.

Da wie bereits erwähnt, die regelmäßigen INR-Kontrollen wegfallen, ist vor allem im langfristigen Verlauf das regelmäßige Hinterfragen der Adhärenz und Begleitmedikation von besonderer Bedeutung. Zu beachten ist z.B. dass NSAR oder ASS oft im Rahmen der Selbstmedikation eingenommen und SSRI häufig bei entsprechender Indikation gegeben werden und somit Wirkstoffe hinzukommen, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen können. Aber auch eine plötzliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes der oftmals geriatrischen Patienten mit Exsikkose durch Infekte oder ein neu verordnetes Diuretikum können die Nierenfunktion reduzieren und den DOAK-Spiegel und somit die Blutungs-Wahrscheinlichkeit relevant erhöhen. Die Adhärenz kann wohl nur über die regelmäßige Beobachtung der Verschreibungen beurteilt werden.

Ein sehr rezenter und alle Aspekte umfassender Leitfaden wurde erst im Juni d.J. von der European Heart Rhythm Association publiziert und kann unter www.eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2016/06/13/eurheartj.ehw058.full.pdf abgerufen werden (5).

Der Sonderfall der **Kardioversion** bei paroxysmalem Vorhofflimmern sollte in diesem Beitrag ebenfalls noch Platz finden:

Zwischenzeitlich sind alle in Österreich erhältlichen DOAKs für eine Antikoagulation im Rahmen der Kardioversion zugelassen. Die Kardioversion erfordert eine effektive Antikoagulation, die in der Regel bereits 3-4 Wochen vor der Kardioversion begonnen und für mindestens 4 Wochen danach fortgesetzt werden sollte.

Vor der Kardioversion sollte von jedem Patienten eine Bestätigung eingeholt werden, dass das Präparat wie verschrieben eingenommen wurde. 4 Wochen nach der Kardioversion muss aber eine Neuevaluation im Hinblick auf die Indikation zur Dauer-Antikoagulation auf Basis des CHA₂DS₂-VAsc-Score erfolgen und zwar unabhängig davon ob die Kardioversion erfolgreich war oder nicht bzw. ob ein intermittierendes VHF vorliegt (3).

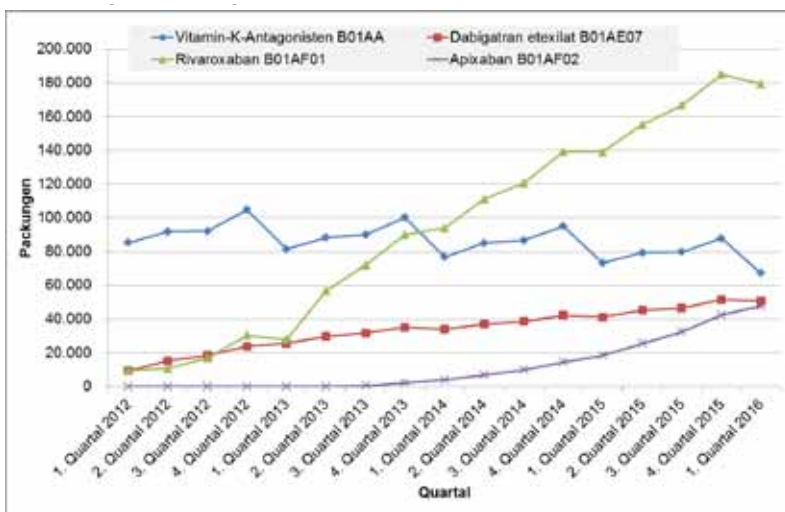
Die langfristige Fortsetzung der OAK nur aufgrund einer durchgeführten Kardioversion ohne Vorliegen entsprechender Risikofaktoren erhöht nur das Blutungsrisiko und die Kosten ohne einen nachweisbaren Benefit zu erbringen. Im ABS wird daher ein entsprechender Antrag auf ein DOAK abgelehnt. Die Einstellung auf einen VKA obliegt nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung dem Verordner und dem betroffenen Patienten.

Schlussendlich sollte aber nicht vergessen werden, dass auch **Lebensstilmodifikationen** bei VHF sinnvoll und wirksam sein können. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bei adipösen Patienten durch eine Gewichtsreduktion um 10 % und regelmäßiger Bewegung nicht nur die Symptome, sondern auch die Anzahl der Flimmerepisoden und die Größe des linken Vorhofs reduziert werden kann (6-8). Eine weitere Studie (9) zeigte, dass auch der Erfolg einer Ablation nachhaltig durch ein „klassisches Rahmenprogramm“ (Gewichtsreduktion, optimale Blutdruck-, Lipid- und Diabetes-Einstellung, Behandlung einer ev. Schlafapnoe, Hilfe zur Raucherentwöhnung und Alkoholreduktion auf unter 30 g/Woche) verbessert werden kann.

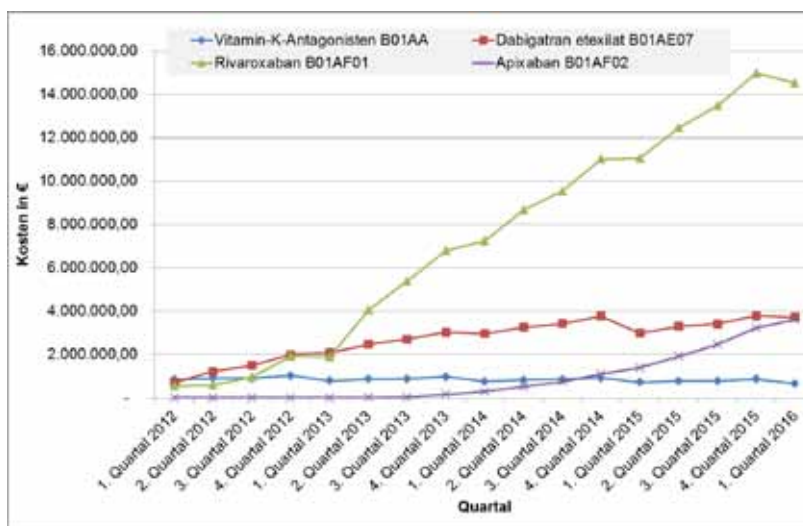
Literaturverzeichnis

- 1) F. Weidinger: Vorhofflimmern: ÖÄZ 3, Febr. 2014
- 2) www.hauptverband.at/portal27/hvbportal/emed/
- 3) European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747
- 4) www.nice.org.uk/guidance/cg180
- 5) Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary (EHJ Advance Access published June 14, 2016)
- 6) Abed HS et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. JAMA 310 (19): 2013
- 7) Pathak RK et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). J Am Coll Cardiol 65 (20): 2015
- 8) Pathak RK et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. J Am Coll Cardiol 66 (9): 2015
- 9) Pathak RK et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. J Am Coll Cardiol 64 (21): 2015

Verordnungsentwicklung OAK



Kostenentwicklung OAK



Valproat (Depakine, Convulex): Totalversagen der Qualitätssicherung?

Der Anlassfall

Im August 2016 zitieren zahlreiche Medien das von investigativen Journalisten herausgegebene französische Journal „Le Canard enchaîné“: Über 10.000 Schwangere wurden in den letzten Jahren in Frankreich mit Valproat therapiert, obwohl die hohe Teratogenität bereits seit längerem bekannt ist (1, 2). Im Jahr 2014 informierten das BASG und die EMA, dass bis zu 40 % (vierzig Prozent!) aller Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, Entwicklungsstörungen aufweisen (3, 4). Die Vorgabe der Zulassungsbehörde ist, dass Valproat an Schwangere sowie an Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter nicht bzw. nur dann verschrieben werden darf, wenn alle Alternativtherapien unwirksam oder nicht verträglich sind.

Die Realversorgung

Die Erwartungshaltung ist daher, dass bei der Verfügbarkeit von zahlreichen Substanzen mit Zulassung für die Epilepsie, bipolaren Störungen oder Migräne die Präparate mit dem Wirkstoff Valproinsäure bei Frauen in der Altersgruppe von 20 bis 40 Jahren sehr selten eingesetzt werden. Auf Basis der bundesweiten Abrechnungsdaten der SV-Träger vom 1. Quartal 2016 lag der Anteil von Patientinnen im gebärfähigen Alter, die ein Valproat-Präparat erhalten haben, im gleichen Bereich wie bei anderen Antiepileptika:

	Patientinnen	Anteil der 20 bis 40-Jährigen Frauen	Anteil der Altersgruppe 20 bis 40 bei männlichen Patienten
Carbamazepin	6.771	11%	14%
Oxcarbazepin	1.874	17%	22%
Lamotrigin	13.084	26%	24%
Topirammat	3.551	29%	24%
Gabapentin	24.511	3%	3%

Levetiracetam	11.926	16%	17%
Pregabalin	21.136	8%	10%
Valproat	7.893	18%	28%

Die großen Schwankungsbreiten innerhalb der Substanzen beim Einsatz bei Frauen im gebärfähigen Alter erscheinen auf Grund der unterschiedlichen Zusatzindikationen und deren Altersverteilung (zB Neuropathischer Schmerz häufiger bei älteren Patientinnen) plausibel. Eine Stichprobenanalyse zur Häufigkeit einer Valproattherapie in zeitlicher Nähe zu Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen zeigt, dass auch in Österreich nochmals eindringlich auf die beschriebene Problematik der hohen Teratogenität und Einfluss auf die Kindesentwicklung unter einer Valproattherapie hingewiesen werden muss.



Zusammenfassung

In Österreich werden Frauen im gebärfähigen Alter entsprechend den internationalen Empfehlungen weniger oft mit Valproinsäure haltigen Arzneimitteln behandelt als Männer. Dennoch bleiben 1.430 Patientinnen, die bezüglich des teratogenen Potenzials, Risikos kognitiver Beeinträchtigungen und der Notwendigkeit einer wirkungsvollen Verhütungsmethode besonders aufgeklärt und bei Kinderwunsch rechtzeitig auf ein Alternativpräparat umgestellt werden sollten.

Quelle:

- 1 Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring Neurology. 2005;64(11):1874
- 2 Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(2):193

3 Anwendung von Valproat in der Schwangerschaft <http://www.basg.gv.at/news-center/news/news-detail/article/anwendung-von-valproat-in-der-schwangerschaft-1057/> (Zugang am 11.8.2016)

4 CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f (Zugang am 11.8.2016)

Für Sie gelesen:

WOSCOPS 20 Year Follow-Up

1989 wurde die WOSCOP-Studie in Schottland gestartet um zu untersuchen, ob die einmal tägliche, primärpräventive Gabe von 40 mg Pravastatin die Inzidenz der Kombination aus nicht-letalem Myokardinfarkt und kardiovaskulärem Tod bei männlichen Patienten mit Hypercholesterinämie verringern kann.

6595 Männer im Alter von 45 und 65 Jahren und einem mittleren LDL-Cholesterinwert von 192 mg/dl wurden randomisiert und doppelblind mit Placebo oder Verum für median 4,9 Jahre versorgt. Der primäre Endpunkt konnte erzielt werden (Reduktion von 7,9% auf 5,5% mit Pravastatin), doch die Reduktion der Gesamtmortalität war nicht statistisch signifikant ($p=0,051$). In beiden Gruppen beendeten circa 25% der Probanden ihre Teilnahme schon vorzeitig, innerhalb von 4 Jahren. (1)

Für das 20-Jahre-Follow-Up dieser Studie wurden Statindaten aus Krankenakten (5 Jahre lang) und die klinischen Ereignisse aus Entlassungsdaten der schottischen Krankenhäuser (20 Jahre), Krebs- (19 Jahre) und Sterberegistern (20 Jahre) erhoben.

5 Jahre nach der Primärstudie erhielten 39 % der ursprünglich auf Pravastatin randomisierten und 33 % der vormaligen Placebo-Patienten ein Statin. Für die weitere Dauer des Follow-Up wurden keine Versorgungsdaten mit lipidsenkenden Arzneimitteln präsentiert.

Sowohl die Gesamtmortalität (38 % → 35 %), die kardiovaskuläre Mortalität (15 % → 12 %), kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen (47% → 42 %) als auch kardiovaskuläre Revaskularisierungen (37 % → 31 %) waren statistisch signifikant verringert in dem Patientenkollektiv, das in der Primärstudie auf Pravastatin randomi-

siert worden war. Keine Unterschiede konnten bezüglich der Inzidenz von Krebs und Schlaganfällen beobachtet werden, auch die Sterblichkeit aus nicht-kardiovaskulären Gründen war ähnlich in den beiden Gruppen. Die weiteren Sicherheitsanalysen ergaben, dass bei Patienten der Verumgruppe nur Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems signifikant häufiger unter den schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen (erforderten Hospitalisierung über Nacht) zu verzeichnen waren als bei Patienten der ehemaligen Placebogruppe (16,7 % vs. 14,9 %, $p=0,044$). (2)

Fazit:

Die Studienautoren interpretieren ihre Ergebnisse als einen positiven Langzeiteffekt der LDL-Reduktion durch Statine in der Primärprävention.

Ob die Reduktion der Gesamtmortalität jedoch wirklich auf die ursprüngliche Statingabe zurück zu führen ist, bleibt angesichts der nicht vorhandenen Daten bezüglich der Statin-Versorgung über die letzten 15 Jahre (75 %) des Follow-Up, sowie der fehlenden LDL-Werte im Beobachtungszeitraum, unklar.

Literatur:

1. Shepherd et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. *N Engl J Med.* 1995 Nov 16;333(20):1301-7
2. Ford et al. Long Term Safety and Efficacy of Lowering LDL Cholesterol With Statin Therapy: 20 Years Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study : *Circulation.* 2016 Mar 15;133(11):1073-80

Neu am Markt

PCSK-9-Inhibitoren

Durch die Hemmung des Enzyms Proprotein-Convertase Subtilisin / Kexin – Typ 9 (PCSK-9) wird der intrazelluläre Abbau der LDL-Rezeptoren verhindert. Dadurch stehen mehr LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche zur Verfügung um LDL-Cholesterin aus dem Blutstrom zu eliminieren.

Seit Oktober 2015 sind zwei Vertreter aus der Gruppe der Antikörper gegen PCSK-9 auf dem europäischen Markt: Alirocumab (Praluent®) und Evolocumab (Repatha®), erstgenannter ist seit Juli, der zweite seit September 2016 im EKO in der Gelben Box (RE1) gelistet und zur Sekundärprävention nach einem akuten atherosklerotisch bedingten, ischämischen kardiovaskulären Ereignis bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und diagnostisch gesicherter koronarer Herzkrankheit / peripherer arterieller Verschlusskrankheit / zerebraler Verschlusskrankheit angezeigt. (vollständiger Regelttext

unter: www.hauptverband.at / Fachinformation / Der Erstattungskodex/ Infotool Erstattungskodex)

Beide PCSK-9-Inhibitoren zeigten in mehreren Phase-3-Studien eine signifikante Reduktion des LDL-Cholesterins um rund 50 %. Allerdings gibt es aus derzeitiger Sicht noch keine Evidenz für eine positive Beeinflussung der Gesamtmortalität: Zwar wurde einer Nebenanalyse der OSLER-Studie (1) eine Reduktion der kumulativen Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse um 50 % nach einem Jahr berechnet, doch entspricht diese erstens einer absoluten Reduktion des kardiovaskulären Risikos um rund 1 % (Senkung von 2,18 % auf 0,95%) und waren zweitens zum Zeitpunkt der Berechnung nur mehr knapp ein Drittel der Patienten involviert. Auch die ODYSSEY-LONGTERM-Studie (2) beschreibt in einer post-hoc-Analyse eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse, die lediglich durch das verminderte Auftreten nicht-letaler Myokardinfarkte signifikant wurde.

Ergebnisse prospektiver Untersuchungen zur Gesamtmortalität sowie zur klinischen Sicherheit fehlen bislang und werden im Laufe des Jahres 2018 erwartet.

Das bisher bekannte Nebenwirkungsprofil ist mild, es wurden hauptsächlich Infektionen der oberen Atemwege, Influenza, Nasopharyngitis, sowie Hautausschlag, Übelkeit, Rücken-/ Gelenkschmerzen, Myalgie und Reaktionen an der Einstichstelle beobachtet. Eine numerische Erhöhung neurokognitiver Ereignisse wird in Langzeitstudien derzeit geprüft. (EBBINGHAUS, ODYSSEY OLE, CHOICE).

Ebenso unklar ist der Nutzen der PCSK-9-Inhibitoren bei Patienten mit diagnostizierter Statin-Intoleranz. Die ODYSSEY-ALTERNATIVE-Studie (3) konnte für Alirocumab zwar eine signifikante LDL-Reduktion im Vergleich zu Ezetimib zeigen, doch bekam ein Studienarm der „statinintoleranten“ Patienten auch Atorvastatin verabreicht. Diese Patienten erlitten vergleichbar viele Myalgien wie die Alirocumab-Gruppe (27,0 % vs. 24,6 %) und zeigten weniger kv-Ereignisse (1,6 % vs 3,2 %)!

Zur Therapie der seltenen homozygoten familiären Hypercholesterinämie (1:1 Mio) ist bislang nur Evolocumab (Repatha®) zugelassen. Das deutsche Institut für Qualität und Wirtschaft-

lichkeit im Gesundheitswesen sieht in beiden PCSK-9-Inhibitoren bislang keinen Zusatznutzen zur bestehenden Therapie. (4) (5) Erst die Ergebnisse der Langzeitstudien werden zeigen, wo sich die neuen Lipidsenker positionieren werden.

Quellen:

1. Sabatine e. al. Efficacy and safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. doi: 10.1056/NEJMoa1409077 : NEJM, März 2015.
2. Robinson et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. s.l. : NEJM, April 2015. doi: 10/1056NEJMoa1600372.
3. Moriarty et al. Efficacy and Safety of Alirocumab vs Ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. s.l. : Journal of Clinical Lipidology, November 2015. Vol.9, 6, 758-769.
4. IQWiG. Alirocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGC V. s.l. : Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Februar 2016. A15-47.
5. Evolocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. s.l. : Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Dezember 2015. A15-38.



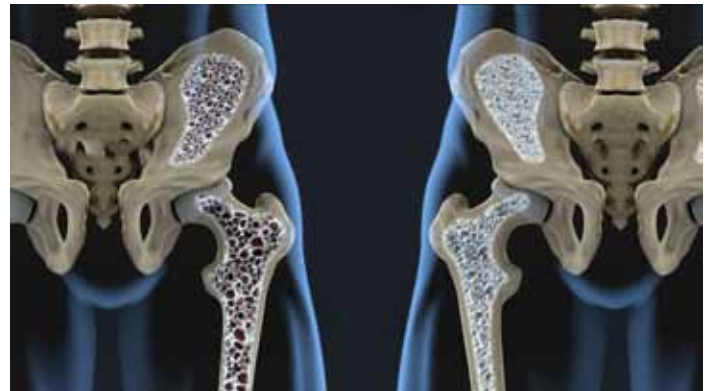
Thiazid-Diuretika

Alt aber gut!

In einer dänischen Studie (1) konnte die osteoprotektive Wirkung von Thiazid-Diuretika bestätigt werden. Die vorliegende Analyse lässt die Annahme zu, dass dabei vor allem eine lange und kontinuierliche Einnahme von Bedeutung ist.

Chlorothiazid wurde 1955 synthetisiert und 1957 primär zur Behandlung von Ödemen auf den Markt gebracht. Dass Thiazide die Kalziumausscheidung hemmen, ist seit Jahrzehnten bekannt. Die positive Wirkung auf den Knochen kommt aber nicht nur durch die Verminderung der Kalziumausscheidung (von 50 auf 150 mg/Tag), sondern auch durch eine direkte Stimulation der Osteoblasten-Differenzierung und Knochenmineralisierung zustande. Auf jeden Fall können sie die häufig bei älteren Patienten und Patientinnen zu beobachtende negative Kalziumbilanz reduzieren. Auch andere Studien haben bereits nach einer Einnahmedauer von 2 Jahren eine Reduktion der Hüftfrakturinzidenz von 20 Prozent gezeigt (2). Besonders günstig ist der Einsatz der Thiazide bei osteoporotischen Patienten und Patientinnen mit einer Hyperkalziurie und Nephrolithiasis, bei denen eine zusätzliche Kalziumgabe problematisch wäre.

Schleifendiuretika (Furosemid, Torasemid) hingegen erhöhen die renale Calcium-Ausscheidung, ihre chronische Anwendung führt daher zu einer negativen Calziumbilanz, weshalb sie das Risiko für osteoporotische Hüftfrakturen (3) vermutlich erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von Vitamin D verstärkt die Kalziumresorption aus dem Gastrointestinaltrakt, sodass das Risiko einer Hyperkalzämie theoretisch erhöht ist. Praktisch dürfte dies nur bei prädisponierenden Faktoren (Hyperparathyreoidismus, Sarkoidose) von Bedeutung sein. Die positive Wirkung der Thiazide auf den



Kalziumhaushalt sollte daher auch bei der Auswahl eines Antihypertensivums für Patienten und Patientinnen mit Osteoporose oder dem Risiko für eine Osteoporose bedacht werden. Aktuell sind im Austria-Codex mehr als 200 Präparatekombinationen mit Hydrochlorothiazid gelistet.

Literatur:

1. C. Kruse et al.: Journal of Internal Medicine, Volume 279, 1, 110–122, January 2016
2. M Dvorak et al.: J Am Soc Nephrol. 2007, 18(9), 2509-2516
3. L Rejnmark et al.: J Bone Miner Res. 2006;21(1): 163

Diabetes und Hypertonie im Alter

Behandeln wir ältere Diabetiker mit Hypertonie zu intensiv?

Die Analyse einer retrospektiven US-Kohortenstudie¹ mit rund 212.000 Diabetikern im Alter über 70 Jahren, die mit Antihypertensiva (außer ACE-Hemmer oder AT-II-Blocker) oder Antidiabetika (außer Metformin) behandelt wurden, zeigt interessante Ergebnisse.

Hauptzielgröße war die Frage, ob eine Therapie-Anpassung (De-Intensifikation) stattfand, wenn die Blutdruckwerte als sehr niedrig (< 120/65 mmHg) oder niedrig (< 130/65 mmHg) bzw. der HbA1c-Wert als sehr niedrig (< 6,0 %) oder relativ niedrig (< 6,5 %) eingestuft wurden.

Es zeigte sich, dass bei nur 16% der rund 26.000 Personen mit niedrigen RR-Werten und 18,8 % der rund 82.000 Personen mit sehr niedrigen RR-Werten eine Dosisreduktion durchgeführt wurde. Eindrucksvoll ist auch, dass bei nur 0,2 % der Patienten und Patientinnen mit einem sehr niedrigen RR-Wert im Follow-up ein RR > 140/90 mmHg dokumentiert wurde. In der Diabetiker-Kohorte wurde bei nur 20,9 % der rund 24.000 Patienten und Patientinnen mit einem HbA1c < 6,5 % und bei 27 % der rund 13.000 Patienten und Patientinnen mit einem HbA1c < 6 % eine Dosisreduktion



vorgenommen. Die Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass in dieser geriatrischen Population eine deutliche Übertherapie stattfindet.

Auch eine weitere US-Studie² hat Daten von rund 1300 Personen über 65 Jahren mit Diabetes mellitus aus dem NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) im Zeitraum von 2001 bis 2010 untersucht. Dabei zeigte sich, dass 61,5 % einen HbA1c-Wert < 7 % hatten, unabhängig davon, ob ihr Gesamtgesundheits-Status als schlecht, intermediär oder relativ gesund eingestuft wurde. 54,9 % dieser Patienten und Patientinnen wurden mit einer Kombination (Insulin und Sulfonylharnstoff !!!) behandelt, einer Therapieform, die ein beträchtliches Hypoglykämie-Risiko darstellt.

Zum gleichen Thema zeigte eine Studie des Departement of Veterans Affairs, dass etwa 50 Prozent der Patienten mit einem deutlichen Hypoglykämie-Risiko (Alter < 75 a, Kreatinin > 2 mg/dl, kognitive Einschränkung) unter einer Therapie mit Insulin und Sulfonylharnstoff und einem HbA1c < 7 % einer Übertherapie unterzogen wurden. Zwischenzeitlich sind bei der älteren US-Population Akutaufnahmen häufiger durch Hypo- als durch Hyperglykämien bedingt und Antidiabetika für 25 % der Arzneimittel-assoziierten Notaufnahmen verantwortlich.

Wie in Arznei und Vernunft (Diabetes mellitus Typ2) aktuell empfohlen, sollte daher eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 % nur dann erfolgen, wenn diese durch eine alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar ist oder mit Medikamenten erzielt werden kann, die ein nur gering erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen mit sich bringen (z.B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz).

Hinsichtlich der Therapiewahl wird empfohlen, folgende Einflussfaktoren zu berücksichtigen:

- Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte
- Beachtung von Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil, Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen
- individuelle Verträglichkeit (z.B. Niereninsuffizienz oder Risiko der Funktionsverschlechterung)
- Patientenpräferenzen (z.B. von Alter und Diabetesdauer abhängiger HbA1c-Ziel-Wert)
- Patientensicherheit (z.B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörung)

Literatur:

1. „Rates of deintensification of blood pressure and glycemic medication treatment based on levels of control and life expectancy in older patients with diabetes mellitus“ (JAMA Intern Med. 2015)
 „Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control“ (JAMA Intern Med. 2015)
 „Assessing potential glycemic overtreatment in persons at hypoglycemic risk“ (JAMA Intern Med. 2014)
 „Behandlung des Typ-2-Diabetes beim alten Patienten“ (Internist 2014 · 55:762)

Antipsychotika und Hyponatriämie

Nachdem ein systematischer Review gezeigt hatte, dass schwere Hyponatriämien als Folge einer Therapie mit atypischen Antipsychotika auftreten können (1), wurden deren Häufigkeit und klinische Relevanz in einer kanadischen Kohortenstudie ermittelt (2). Bei 58.008 Neueinstellungen bei über 65-Jährigen auf ein Antipsychotikum – Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon – waren innerhalb von 30 Tagen 86 Krankenhausaufenthalte wegen schwerer Hyponatriämien notwendig. Österreichische Daten von 5 SV-Trägern weisen in die gleiche Richtung. Bei 9.794 Neueinstellungen bei über 65-Jährigen auf ein Antipsychotikum – Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon – hatten 8 Patienten innerhalb von 30 Tagen und weitere 9 innerhalb von 90 Tagen einen Krankenhausaufenthalt mit der Hauptentlassungsdiagnose Hyponatriämie.

Die Hyponatriämie ist eine seltene Nebenwirkung der Antipsychotika und sollte bei entsprechender Symptomatik wie Müdigkeit, Verwirrtheit, Lethargie, Desorientierung, Inappetenz und Veränderung der Persönlichkeit in Betracht gezogen werden.

	Neueinstellungen zwischen 1/2014 und 9/2014	Hyponatriämien mit Kh-Aufenthalt innerhalb von 30 Tagen nach Ersteinstellung	Hyponatriämien mit Kh-Aufenthalt innerhalb von 90 Tagen nach Ersteinstellung
Olanzapin	582	1	2
Quetiapin	5.947	3	8
Risperidon	3.265	4	7

Literatur:

- 1 Antipsychotic-Induced Hyponatraemia. A Systematic Review of the Published Evidence
 Drug Saf 2010; 33 (2): 101-114
- 2 Atypical antipsychotic medications and hyponatremia in older adults: a populationbased cohort study Can J Kidney Health Dis. 2016 Apr 11;3:21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4827184/> Zugang am 13.6.2016

Altersabhängigkeit von Verschreibungsmustern der oralen Antikoagulation in Österreich zwischen 2011 und 2014

Der Artikel basiert auf einem Versorgungsforschungsprojekt, das von den SV-Trägern mit Frau Univ.-Prof. Dr. C. Stöllberger und Herrn cand. med. Thomas Schuh, Rudolfstiftung Wien 3, umgesetzt und mittlerweile auch publiziert wurde (1).

Hintergrund

Aufgrund mehrerer randomisierter Studien wurden in den letzten Jahren direkte orale Antikoagulantien (DOAK) als Alternative für Vitamin K Antagonisten (VKA) zugelassen. Das durchschnittliche/mediane Alter der Patienten in den DOAK-Studien bei Vorhofflimmern lag zwischen 70 und 72 Jahren. Das Altersmuster der Patienten mit einem DOAK in der Realversorgung in Österreich war das Ziel der Untersuchung.

Methode

Die Versorgungsanalyse inkludiert die Daten von 13 SV-Trägern (9 GKKs, BVA, SVA, SVB, VAEB) und somit ca. 98 % der Einwohner Österreichs.

Ergebnisse

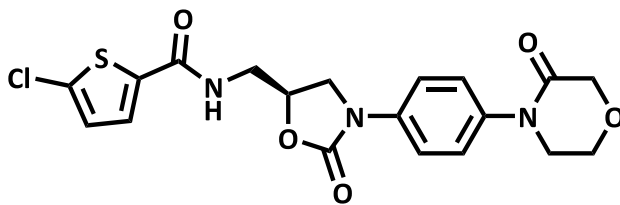
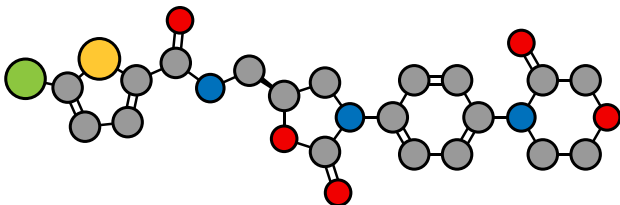
Die Anzahl der Patienten mit einer oralen Antikoagulation stieg von 2011 auf 2014 um 43 % (von 182.464 auf 261.347). Die Anzahl der Patienten mit einem DOAK hat sich in diesem Zeitraum fast verfünffacht (von 20.927 auf 96.247), wohingegen sich die Anzahl der Patienten mit einem VKA nur um 2 % erhöhte (von 161.537 auf 165.100).

Jahr	2011	2012	2013	2014
Alle OAK, n	182.464	214.999	241.425	261.347
80+ Jahre, n (% der OAK)	49.372 (27)	63.861 (30)	75.035 (31)	84.186 (32)
90+ Jahre, n (% der OAK)	3.407 (2)	5.438 (3)	7.881 (3)	10.154 (4)
VKA, n (% der OAK)	161.537 (89)	179.831 (84)	173.590 (72)	165.100 (63)
80+ Jahre, n (% der VKA)	47.535 (29)	55.170 (31)	54.860 (32)	53.915 (33)
90+ Jahre, n (% der VKA)	3.316 (2)	4.559 (3)	5.301 (3)	5.858 (4)
80+ Jahre, % der OAK	26	26	23	21
90+ Jahre, % der OAK	2	2	2	2
DOAK, n (% der OAK)	20.927 (11)	35.168 (16)	67.835 (28)	96.247 (37)
80+ Jahre, n (% der DOAK)	1.837 (9)	8.691 (25)	20.175 (30)	30.281 (31)
90+ Jahre, n (% der DOAK)	91 (0)	879 (2)	2.580 (4)	4.296 (4)
80+ Jahre, % der OAK	1	4	8	12
90+ Jahre, % der OAK	0	0	1	2

Der Anteil jener Patienten über 80 Jahren, die VKA erhielten, ging von 26 % aller OAKs auf 21 % zurück, während der Anteil der DOAK Patienten an allen OAK Patienten von 1 % auf 12 % anstieg. Bei den über 90-Jährigen blieb der Anteil der Patienten, die einen VKA erhielten, bei 2 % relativ stabil (3.316 auf 5.858 Patienten), wohingegen der Anteil jener Patienten, die ein DOAK erhielten, sich vervierzigfachte (von 91 auf 4.296 Patienten).

Conclusio

DOAKs werden immer häufiger an Patienten über 80 Jahren verschrieben, obwohl ein Datenmangel über die Effizienz und die Sicherheit von OAKs sowohl für VKA als auch für DOAKs bei über 80-Jährigen besteht.



„Rivaroxaban“

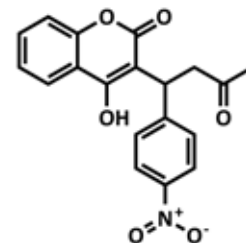
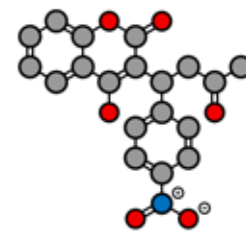
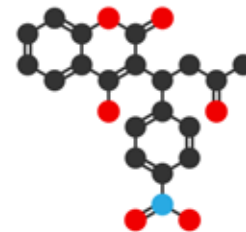
Zitierte Publikation

- Schuh T, Reichardt B, Finsterer J, Stöllberger C: Age-dependency of prescribing patterns of oral anticoagulant drugs in Austria during 2011-2014. J Thromb Thrombolysis. 2016 May 24

Addendum Preistabelle

Vergleich der Packungspreise in den am häufigsten verordneten Wirkstärken und Packungsgrößen (Basis KVP, Okt. 2016):

Xarelto 20mg, 28 St.	80,70
Pradaxa 150mg, 60 St.	77,65
Eliquis 5mg, 60 St.	77,65
Marcoumar 100 St.	10,00
Phenprocoumon rtp 3mg, 100 St.	9,30
Sintrom 100 St.	9,65



„Acenocoumarol“



*Burgenländische
Gebietskrankenkasse*
