



Blickpunkt-Info

Informationen für Vertragspartner

SV-Träger weisen auf rationalen Medikamenteneinsatz hin

Inhalt

Vorwort	Seite 3
Ungerechtfertigte Zweifel an in Österreich zugelassenen Arzneimitteln	Seite 4
NOACs/DOACs - neue/direkte orale Antikoagulantien: Entscheidungskriterien und Rationalität im Wettbewerb	Seite 6
Unerwartete Nebenwirkungen einer neuen Therapieoption	Seite 10
FDA-Warnung zur Anwendung von Fluorchinolonen	Seite 13
PPI: kein Gruppeneffekt mehr	Seite 16
@ Celecoxib-Verordner	Seite 18
Adenuric – Erfolg durch Marketing	Seite 19
Leitlinien zur Behandlung von Multimorbidität	Seite 21

Impressum und Offenlegung gemäß §§ 24, 25

Mediengesetz Medieninhaberin und Herausgeberin:

Burgenländische Gebietskrankenkasse, gesetzliche Krankenversicherung, Siegfried Marcus-Straße 5,
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,

der rationale Medikamenteneinsatz beugt einer durch Ressourcenmangel verursachten Rationierung vor oder kann sie zumindest verzögern.

Vor diesem Hintergrund sind die Beiträge zur

- Qualität der Generika
- Berücksichtigung der Gestehungskosten bei der Differentialtherapie mit einem OAK/NOAK
- Differentialtherapie mit einem PPI
- Therapie mit Celecoxib
- Therapie mit Adenuretic
- Behandlung von Multimorbidität zu sehen.

Freundliche Grüße
Berthold Reichardt

Ungerechtfertigte Zweifel an in Österreich zugelassenen Arzneimitteln

Entgegen anders lautender Stellungnahmen, Konsensus-Statements, Behauptungen, etc. stellen Generika eine anerkannte und von den Zulassungsbehörden bestens und strengstens geprüfte Alternative in der medikamentösen Behandlung dar.

Aus großen Untersuchungen der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA, aber auch aus Daten der österreichischen Zulassungsbehörde ist bekannt, dass der mittlere Unterschied (point estimate) der Plasmaspiegel (AUC und Cmax) von behördlich zugelassenen Generika gegenüber Originalprodukten im Durchschnitt deutlich unter irrelevanten 5 % liegt.

Es ist europäischer Konsens, dass Generika, sehr wohl auch in der Psychiatrie, einen vollwertigen, preisgünstigen Ersatz für Originalpräparate darstellen. Es gilt festzuhalten, dass - eine Übereinstimmung im Wirkstoff, eine nachgewiesene Bioäquivalenz und eine aufrechte Zulassung vorausgesetzt - vermeintliche pharmakologische Unterschiede hier eben genau nicht möglich sind. Nicht ohne Grund setzen selbst Originalhersteller bei der Zulassung ihrer Präparate auch auf Bioäquivalenzstudien: Um den Nachweis zu führen, dass jene Formulierungen, mit denen seinerzeit in klinischen Studien während der Erforschung und Entwicklung die Wirksamkeiten getestet wurden, später eben tatsächlich klinisch äquivalent sind zu jenen, die dann als Groß-Chargen letztlich vermarktet werden sollen.

Auch ein Blick in andere europäische Länder zeigt, dass sogar in jenen Staaten, wo eine Aut-idem-Regelung (also der Austausch durch den Apotheker, nota bene auch für Antipsychotika) zur Anwendung kommt, keine negativen Auswirkungen für die Bevölkerung feststellbar sind. Ein aktives Verschreiben eines Generikums im Rahmen einer ärztlich betreuten Umstellung ist daher hierzulande umso mehr gerechtfertigt. Das Vertrauen der Ärztinnen und Ärzte und der

Bevölkerung in Generika sollte nicht leichtfertig durch mediale Berichte zerstört werden. Ein Vertrauensverlust wäre durch damit womöglich ausgelöste Nocebo-Effekte, die Torpedierung der Compliance/Adherence und einhergehende wirtschaftliche Schäden für die Gesundheitssysteme kontraproduktiv.

Wir appellieren daher, keine ungerechtfertigten Zweifel an in Österreich zugelassenen und bestens geprüften Arzneimitteln zu schüren!

Dr. Christoph Baumgärtel, MSc
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/
AGES

PD Dr. Robert Saueremann
Hauptverband der österreichischen
Sozialversicherungsträger

Dr. Eva Zebedin-Brandl, PhD
Institut für Pharmakologie, Medizinische
Universität Wien und Hauptverband der
österreichischen Sozialversicherungsträger

Geschichtliche Entwicklung der Antikoagulation

Heparin wurde vor 100 Jahren von Jay MacLean, einem Medizinstudenten in William Howell's Labor in Baltimore, entdeckt und vor 80 Jahren durch den Chirurgen Charles Murray in die Therapie eingeführt. Die Entdeckung der Coumarine geht auf das Studium der „sweet clover disease“ in den 1920er Jahren zurück. Rinder starben an inneren Blutungen, wenn Sie verschimmelten Süßklee verzehrt hatten. Die Forschungsstiftung der Absolventen der Universität von Wisconsin (Wisconsin Alumni Research Foundation) förderte diese Forschung: Sie führte zur Identifizierung von Coumarinen als Auslöser der Erkrankung und zur Entwicklung der Substanz, die in Anerkennung der Förderung Warfarin genannt wurde. Parallel dazu wurden auch Phenprocoumon und Acenocoumarol entwickelt und in den frühen 1950er Jahren in die Therapie eingeführt. Warfarin ist im angelsächsischen Bereich der Marktführer; Phenprocoumon dominiert im deutschen Sprachraum.

Heparin und Vitamin K-Antagonisten haben einige Nachteile:

(i) Unfraktioniertes Heparin bindet Plättchenfaktor-4 und kann eine Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT), insbesondere die gefährliche HIT-2, induzieren. Das Risiko ist bei niedermolekularen Heparinen viel geringer und bei Fondaparinux (das nur aus dem aktiven Pentasaccharid besteht) inexistent. Alle Heparin-Abkömmlinge können nur parenteral verabreicht werden; bei subcutaner Applikation ist die Bioverfügbarkeit von unfraktioniertem Heparin gering. Niedermolekulare Heparine haben eine hohe Bioverfügbarkeit bei s.c. Gabe, ihre Wirkdauer wird aber von der Nierenfunktion beeinflusst.

(ii) Vitamin-K-Antagonisten induzieren initial eine Hyperkoagulabilität, weil das antikoagulatorische (Vitamin-K-abhängige) Protein C rascher abfällt als die Gerinnungsfaktoren. Daher ist anfangs eine Heparintherapie über mehrere Tage notwendig, bis die internationale normalisierte Ratio (INR) stabil im Zielbereich je nach Indikation liegt. Zahlreiche pharmakokinetische und -dynamische Interaktionen (Enzyminduktion

und Enzymhemmung) können die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten entweder verstärken oder abschwächen. Schwankungen in der INR können auch durch die Schwankungen in der Vitamin K-Zufuhr (Variationen in der Diät, Beeinflussung der Darmflora, die Vitamin K liefert, durch Antibiotika) ausgelöst werden. Schwankungen in der INR sind auch deshalb ungünstig, weil bei Abfall der INR in Richtung 1 (=Normalwert) und nachfolgender Dosiserhöhung auch wieder eine passagere Hyperkoagulabilität besteht. Schwankende INR-Werte sind deshalb nicht nur mit einem erhöhten Blutungsrisiko sondern auch mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden (1).

Aus diesen Gründen ist es nachvollziehbar, dass nach Alternativen zu Heparin und Vitamin-K-Antagonisten gesucht wurde. Mit der Entwicklung von neuen/direkten oralen Antikoagulantien (NOACs/DOACs) - d.h. direkten Inhibitoren von Faktor IIa/Thrombin (Dabigatran) und Faktor Xa (Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) - sind entsprechende Innovationen auf den Markt gebracht worden.

NOACs/DOACs - neue/direkte orale Antikoagulantien: Entscheidungskriterien und Rationalität im Wettbewerb

Vergleich von Vitamin-K-Antagonisten und NOACs/DOACs

In der Langzeittherapie liegt derzeit der Fokus vor allem auf der Anwendung von NOACs beim nicht-valvulären Vorhofflimmern. Hier liegen Daten vor, die den Einsatz von NOACs/DOACs mit Warfarin als Komparator vergleichen. Die Indikation zu einer Gerinnungshemmung ergibt sich aus dem CHA2DS2-VASc-Score (Tabelle 1).

Tabelle 1. CHA2DS2-VASc Risikofaktoren zur Indikationsstellung bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern

CHA2DS2-VASc Risikofaktoren	Punkte
Congestive heart failure/ Herzinsuffizienz	+1
Hypertension/arterielle Hypertonie	+1
Age/Alter über 75 Jahre	+2
Diabetes mellitus	+1
Stroke/Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke bzw. Thromboembolien in der Anamnese	+2
Vascular disease/Myokardinfarkt, PAVK, Aortenplaques	+1
Age/Alter 65-74	+1
Sex category - female/weibliches Geschlecht	+1

Bei einem CHADS-VASc-Score ≥ 2 ist eine Therapie indiziert, bei einem Score von 1 kann sie erwogen werden. Weibliches Geschlecht alleine ist keine Indikation für eine Therapie (2). Vitamin K-Antagonisten sind a priori bei mechanischen Herzklappen (und bei Mitralstenose) indiziert. Die Entscheidung für oder gegen einen Vitamin-K-Antagonisten wird unter anderem auch durch das Blutungsrisiko und die Wahrscheinlichkeit bestimmt, ob die Patientin bzw. der Patient im Zielbereich der INR bleibt. Für die Ermittlung des

Blutungsrisikos gibt es verschiedene Scores. Exemplarisch ist in Tabelle 2 der HAS-BLED Score angeführt.

Tabelle 2. HAS-BLED Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos

Risikofaktor	Punkte
Hypertension/arterielle Hypertonie	+1
Abnorme Nieren-/Leberfunktion (je 1 Punkt)	+1 bzw. +2
Stroke/Schlaganfall	+1
Bleeding/Blutung (in der Anamnese)	+1
Labile INR	+1
Elderly/Alter >65 Jahre	+1
Drugs, alcohol/Arzneimittel (NSAR etc.), vermehrter Alkoholkonsum (je 1 Punkt)	+1

Bei einem Score von >3 steigt das Blutungsrisiko sehr deutlich. Der HAS-BLED Score und analoge Scores dienen nicht dazu, a priori Patientinnen/-en von einer Therapie auszuschließen, sondern das Blutungsrisiko zu definieren und potentiell modifizierbare Faktoren zu identifizieren (z.B. Behandlung der Hypertonie; Absetzen von Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko direkt oder durch Interaktionen erhöhen; Alkoholkarenz).

Es wurde auch ein Score - SAME-TT2R2 - entwickelt, um prospektiv die Personen zu identifizieren, die bei einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten eher zu Komplikationen neigen (Tabelle 3). Bei einem Score >2 besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass Komplikationen unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten auftreten.

Tabelle 3. SAMe-TT2R2 Score zur Abschätzung des Risikos

Risikofaktor	Punkte
Sex (female)/weibliches Geschlecht	+1
Age/Alter (<60 Jahre)	+1
Medical history/medizinische Vorgeschichte (Komorbiditäten - zwei der folgenden Erkrankungen: Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK/Myokardinfarkt, PAVK, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Lungen-, Nieren- oder Lebererkrankung)	+1
Treatment/Behandlung mit Arzneimitteln, die zu Wechselwirkungen führen	+1
Tobacco use/Tabakkonsum in den letzten beiden Jahren (verdoppelt den Score)	x2
Race/Verdoppelung des Score bei Nicht-Kauasiern	x2

Es gibt keine direkten Vergleiche („head-to-head“-Studien) zwischen den NOACs/DOACs. Indirekte Vergleiche erlauben es nicht, einen NOAC gegenüber den anderen zu präferieren, weil die Studiendesigns unterschiedlich sind und weil die Population der Patientinnen/-en sich unter anderem im CHA2DS2-VASc-Score in den einzelnen Studien deutlich unterschied.

Es lassen sich aber aus den vorhandenen Daten folgende Schlüsse ziehen:

Alle NOACs/DOACs reduzieren auch im Vergleich zu Warfarin die Wahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie.

Für alle NOACs/DOACs ist der Nachweis erbracht, dass sie im Vergleich zu Warfarin das Risiko einer Hirnblutung reduzieren. Im Mittel reduzieren sie die Rate an Hirnblutungen von 0,44 %/Jahr auf 0,22 %/Jahr. Die NNT („number needed to treat“) ist dementsprechend hoch. Man muss daher 444 Patientinnen/-en ein Jahr lang mit einem NOAC behandeln, um eine Hirnblutung zu vermeiden, wie sie unter Warfarin-Therapie aufgetreten wäre (3,4).

Die Auswertung der RE-LY Studie (Zulassungsstudie für Dabigatran) weist auch darauf hin, dass bei guter INR-Einstellung (TTR - „time in therapeutic range“ - INR >72 %) Warfarin im Hinblick auf die Reduktion von Schlaganfällen oder systemischen Embolien ebenso gute Ergebnisse erzielt (5).

Alle NOACs mit Ausnahme von Apixaban erhöhen das Risiko von gastrointestinalen Blutungen. Die NNH („number needed to harm“) ist hier übrigens kleiner als die NNT für die Vermeidung der Hirnblutung.

Die Entscheidung für oder gegen Phenprocoumon (bzw. einen anderen Vitamin-K-Antagonisten) bzw. für das jeweilige NOAC/DOAC sollte sich daher an den Begleitumständen (Blutungsrisiko & Komorbidität; Nierenfunktion; Begleitmedikation) und den pharmakokinetischen Eigenschaften orientieren. Bei einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) und mechanischen Klappen ist in jedem Fall ein Vitamin-K-Antagonist indiziert.

Vor- und Nachteile der NOACs/DOACs

Alle NOACs/DOACs sind große Moleküle, die sich in die Substrattasche von Thrombin (Dabigatran) oder Faktor Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Endoxaban) schmiegen und Peptide nachahmen („Peptidomimetika“). Diese Eigenschaft bedingt, dass sie auch von Effluxpumpen, insbesondere P-Glykoprotein (ABCB1) und BCRP (breast cancer resistance protein = ABCG2), erkannt werden. Diese Transporter pumpen die Substanzen unter ATP-Verbrauch aus den Darmepithelzellen wieder ins Darmlumen zurück. Sie sind auch an der renalen Ausscheidung beteiligt, weil sie NOACs/DOACs in das Tubuluslumen pumpen. Das gibt Anlass zu Arzneimittelwechselwirkungen. Darüber hinaus wird die Neigung einiger NOACs/DOACs gastrointestinale Blutungen zu begünstigen, darauf zurückgeführt, dass im Darm höhere Konzentrationen als im systemischen Kreislauf vorliegen.

Bei **Dabigatran (Pradaxa®)** existiert eine sehr große Datenbasis: Diese bestätigt, dass die positiven Ergebnisse aus der RE-LY Studie sich auch unter Realbedingungen nachvollziehen lassen. Es hat eine lange Halbwertszeit von 12

bis 17 Stunden; bei einer Gabe von zweimal/Tag sind Aktivitätsschwankungen nicht zu erwarten. Für Dabigatran existiert mit Idarucizumab (Praxbind®) ein zugelassener monoklonaler Antikörper (F(ab)-Fragment), der im Notfall (Verletzung, Notfalloperation) die Wirkung prompt aufhebt.

Dabigatran hat jedoch auch einige ungünstige Eigenschaften: Es hat nur eine geringe orale Bioverfügbarkeit (3-7 %), die deshalb schwanken kann. Induktoren von P-Glykoprotein (Johanniskraut, Rifampicin, Carbamazepin etc.) setzen die Bioverfügbarkeit von Dabigatran herab, Inhibitoren (Amiodaron, Verapamil, Clarithromycin) erhöhen sie. Die Bioverfügbarkeit von Dabigatran wird durch Protonenpumpenhemmer herabgesetzt. Dabigatran wird zu 80 % renal unverändert ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance (ClKrea) <30 ml/min) darf es (in Europa) nicht verwendet werden. Unter Dabigatrantherapie steigt das Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Rivaroxaban (Xarelto®) hat eine kurze Halbwertszeit (von 5 bis 9 Stunden) bei jungen Erwachsenen; bei der vorgesehenen, einmal täglichen Anwendung ist das ein Nachteil. Bei älteren Personen nimmt die Halbwertszeit zu (11 bis 13 Stunden). Rivaroxaban hat eine orale Bioverfügbarkeit von 66 %, die durch fette Mahlzeiten gesteigert wird, sodass es dann quantitativ absorbiert wird. Rivaroxaban ist nicht nur ein Substrat für ABCB1/P-Glykoprotein und ABCG2/BCRP, sondern es wird durch CYP3A4 metabolisiert. Daraus resultieren Wechselwirkungen mit Induktoren (Johanniskraut, Carbamazepin etc.) und Inhibitoren (inkl. Azolantimykotika, Makrolide, Verapamil, Amiodaron etc.). Rivaroxaban wird überwiegend renal eliminiert. Rivaroxaban kann bis zu einer ClKrea von 15 ml/min gegeben werden (Dosisreduktion von Tagesdosis 20 mg auf 15 mg/d bei ClKrea 15 ml/min bis 50 ml/min). Die Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen ist unter Rivaroxaban erhöht.

Die orale Bioverfügbarkeit von **Apixaban (Eliquis®)** liegt bei 50 % und die Halbwertszeit bei 12 Stunden; Apixaban wird zur Hälfte unverändert ausgeschieden. Apixaban kann bis zu einer ClKrea von 15 ml/min gegeben wer-

den (Dosisreduktion von 2 x 5 mg/d auf 2 x 2,5 mg/d bei ClKrea 15 ml/min bis 29 ml/min). Es ist ein Substrat von ABC-B1/P-Glykoprotein und CYP3A4 (und zu einem geringeren Teil auch von anderen CYPs). Wechselwirkungen sind daher die selben, wie unter Rivaroxaban beschrieben. Der wesentliche Vorteil von Apixaban ist das geringere Risiko von gastrointestinalen Blutungen.

Edoxaban (Lixiana®) ist das vierte, rezent zugelassene und in den Erstattungskodex aufgenommene NOAC/DOAC. Seine orale Bioverfügbarkeit liegt bei 50 %, die Halbwertszeit (bei normaler Nierenfunktion) bei 9 Stunden. Der wesentliche Vorteil von Edoxaban (im Vergleich zu Rivaroxaban und Apixaban) liegt darin, dass Edoxaban kein Substrat für CYP3A4 ist: Edoxaban wird durch eine plasmatische Carboxyesterase gespalten. Dieser Vorteil ist insofern zu relativieren, weil Interaktionen über ABCB1/P-Glykoprotein möglich sind. Viele CYP3A4-Inhibitoren sind auch P-Glykoproteininhibitoren (z.B. Clarithromycin, Azolantimykotika). Die Hälfte von Edoxaban wird unverändert renal ausgeschieden. Edoxaban kann bis zu einer ClKrea von 15 ml/min gegeben werden (Dosisreduktion von Tagesdosis 60 mg auf 30 mg/d bei ClKrea 15 ml/min bis 29 ml/min). Der wesentliche Nachteil von Edoxaban ist seine unsichere Wirkung bei normaler Nierenfunktion. Das ist auf Grund der Halbwertszeit nicht überraschend. In einer post hoc-Subgruppenanalyse der ENGAGE AF-TIMI 48-Studie hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA ermittelt, dass Patientinnen/-en mit einer Nierenfunktion von >78 ml/min weniger profitierten als von der Warfarin-Therapie (d.h. sie hatten höhere Raten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien als die entsprechenden Patientinnen/-en im Warfarin-Arm). Der Kreuzungspunkt wurde bei einer ClKrea von 95 ml/min errechnet (6). Daher sollten Patientinnen/-en mit einer ClKrea \geq 95 ml/min keinesfalls mit Edoxaban behandelt werden.

Fazit:

Im Jahr 2015 wurden detaillierte Leitlinien zur Antikoagulation (und zur Plättchenaggregationshemmung) von „Arznei und Vernunft“ ausgearbeitet (s. <http://arzneiundvernunft.at/DE/Thema/Antikoagulantien.aspx>). Trotz der mittlerweile

erfolgten Einführung von Edoxaban, trotz der inzwischen verfügbaren Analyse von „Realdaten aus Registern und trotz zahlreicher Metaanalysen, die in den letzten Jahren publiziert worden sind, sind diese Leitlinien nach wie vor gültig. Das lässt sich auch aus dem Vergleich mit den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology nachvollziehen (2). Bei der Auswahl der Antikoagulation sollten verschiedene Kriterien (Blutungsrisiko & Komorbidität; Nierenfunktion; Begleitmedikation; pharmakokinetische Eigenschaften, s. oben) berücksichtigt werden. Dazu gehört sicherlich auch die ökonomische Betrachtung.

Literaturreferenzen:

- 1) Poli D, Antonucci E, Gensini GF, Abbate R, Prisco D (2003) Asymptomatic excessive coumarin anticoagulation is a risk factor for thrombotic and bleeding complications of oral anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost* 1:1840-1841.
- 2) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 50(5):e1-e88.
- 3) Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ (2012) Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. Aug 1;110:453 - 460.
- 4) Weitz JI, Eikelboom J (2016) Incorporating edoxaban into the choice of anticoagulants for atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 115: 257-270
- 5) Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ; RE-LY investigators (2010) Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 376(9745):975-983.
- 6) Buckley LF, Rybak E, Aldemerdash A, Cheng JW, Fanikos J (2017) Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal impairment, extremes in weight, or advanced age. *Clin Cardiol*. 40:46-52.

Univ. Prof. Dr. Michael Freissmuth
Pharmakologisches Institut
Zentrum für Physiologie und Pharmakologie
Medizinische Universität Wien
Email: michael.freissmuth@meduniwien.ac.at

Anmerkung der Redaktion: Vergleich der Monatstherapiekosten (Stand: KVP 04/2017)

NOAC	Pkgr.	EKO-Bereich	KVP €	Monatstherapiekosten € (30 Tage)
Lixiana 60 mg Filmtabl. (Preismodell)	28 St	RE1	69,30	74,25
Eliquis 5 mg Filmtabl. (Preismodell)	60 St	RE1	77,55	77,55
Pradaxa 150 mg Hartkaps.	60 St	RE1	77,65	77,65
Xarelto 20 mg Filmtabl. (Preismodell)	28 St	RE1	76,95	82,45

Nota bene: Unerwartete Nebenwirkungen einer neuen Therapieoption

Durch zunehmendes zell- und molekularbiologisches Wissen haben sich in wenigen Jahren bei vielen Krankheitsentitäten neue Therapieoptionen ergeben. So waren monoklonale Antikörper wie Trastuzumab (Herceptin®) oder Bevacizumab (Avastin®) in der Onkologie oder Infliximab (Remicade®) bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und später in der Rheumatologie bahnbrechende Innovationen. In der medikamentösen onkologischen Therapie waren die Entwicklung von kleinmolekularen Signaltransduktionsinhibitoren wie z.B. der Tyrosinkinasehemmer Imatinib (Glivec®) in der Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie (CML) Meilensteine in Richtung eines zuvor unerreichbaren Behandlungserfolges.

So konnten viele bedrohliche Tumorerkrankungen in zumindest „chronische Erkrankungen“ gewandelt werden. Gleichzeitig hat sich damit auch das Bild der Nebenwirkungen derartiger Therapien komplett gegenüber den bekannten Toxizitäten einer zytostatischen Therapie verändert. Vor allem bei der Anwendung von „targeted drugs“ werden eine Reihe neuer und z.T. schwererer Toxizitätsmuster beobachtet. Dabei ist oft auch Vorsicht geboten bei gleichzeitigem Konsum bestimmter Nahrungs- oder Genussmittel (z.B. Broccoli/Kohlsprossen, Johanniskraut, Grapefruit, Tabak) oder bei der Co-Medikation und signifikanten Komorbiditäten. So kann z.B. eine Co-Medikation mit einem PPI die Bioverfügbarkeit der Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib (Tarceva®), Pazopanib (Votrient®) und Dasatinib (Sprycel®) die Bioverfügbarkeit der Präparate deutlich verringern und damit deren Wirksamkeit in Frage stellen (1). Eine Analyse des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungen zeigte aber, dass im Zeitraum 12/14 bis 11/15 29 % der Patienten die Tarceva®, 21 % die Sprycel® und sogar 36 % die Votrient® einnahmen auch einen PPI erhielten (mögliche Dunkelziffer durch OTC-PPI höher).

Durch die zunehmende Konzentration der Tumortherapie in hochspezialisierten onkologischen Zentren sind viele dieser Nebenwirkungen und deren Management bei den Hausärzten und niedergelassenen Fachärzten wenig bekannt.

Eine neue Dimension sowohl des Wirkmechanismus aber auch der möglichen Nebenwirkungen hat sich nun durch die Entwicklung und Anwendung von Checkpoint-Inhibitoren wie Ipilimumab (Yervoy®) als CTLA4-Antikörper und Nivolumab (Opdivo®) und Pembrolizumab (Keytruda®) als PD-1-Antikörper ergeben, v.a. wenn diese wie z.B. in der Melanomtherapie auch kombiniert verabreicht werden. Neuere Antikörper wie Atezolizumab, Durvalumab und Tremelimumab werden in Studien erprobt.

Wenn auch diese Substanzen ausschließlich intravenös in onkologischen Zentren verabreicht und die betroffenen Patienten hervorragend von den Spezialisten begleitet werden, wird es doch vorkommen, dass Hausärzte nicht nur in Notfällen kontaktiert werden, sodass das Wissen um mögliche Nebenwirkungen und deren Management breit bekannt sein muss.

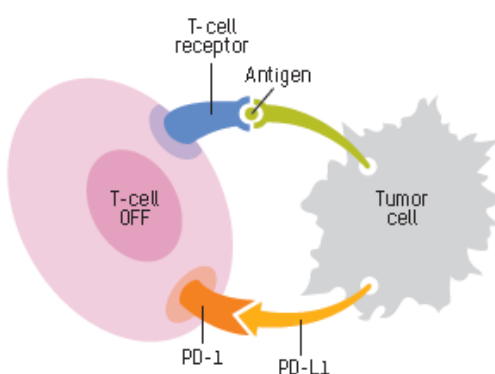
Checkpoint-Inhibitoren

Krebs entsteht z.B. durch Mutationen von Genen. Die maligne Transformation von Zellen beruht letztendlich auf der Umwandlung von Protoonkogenen in entsprechende Onkogene und/oder auf dem Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen. Die Produkte (Proteine) der veränderten Gene sind an der Steuerung des Zellwachstums und des programmierten Zelltods (Apoptose) beteiligt. Beim Proteinabbau entstehen wieder Polypeptide, von denen einige als neue tumorassoziierte Antigene vom Immunsystem, insbesondere den T-Lymphozyten, spezifisch erkannt werden.

T-Zellen sind also die entscheidenden Mediatoren für Tumorabstoßungsreaktionen und protektive Immunantworten. Tumore besitzen aber

auch Resistenzmechanismen um Immunangriffe zu unterdrücken oder ihnen auszuweichen. Von Bedeutung ist hier besonders die Mikroumgebung des Tumors, jene Zone in der die Wechselwirkung des Tumors mit dem Immunsystem stattfindet. Hier versuchen tumorspezifische T-Zellen einzudringen, um ihre antitumoralen Mechanismen (z.B. Zytotoxizität, Zytostase, Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen) auszuüben. Demgegenüber stehen tumorinduzierte Abwehrmechanismen wie Immunsuppression, Immune Escape oder Immuntoleranz. Von besonderer Bedeutung sind hier nun die Hochregulation von immunen Checkpoint-Molekülen wie PD-1 auf T-Zellen und seinem Liganden PDL-1 auf Tumorzellen. Attackieren tumorspezifische zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) in einem Tumorgewebe die Tumorzellen, so kann der Tumor dem Angriff entkommen, indem er bestimmte Rezeptorliganden exprimiert (z.B. CD80, CD86) oder sekretiert (PD-L1 und PD-L2). Diese interagieren nun mit den Checkpointrezeptoren CTLA-1 bzw. PD-1 auf der Oberfläche der CTL, was zu einem STOPP-Signal führt. Dieser als Checkpoint bezeichnete Mechanismus schützt normalerweise den Organismus vor Autoimmunität, wird aber im Falle eines Malignoms vom Tumor benützt, um einem Angriff des Immunsystems zu entkommen (2).

Die Bindung zwischen dem Rezeptor PD-1 auf regulatorischen T-Zellen und seinem Liganden auf Tumorzellen verhindert den programmierten Zelltod dieser Kontroll-T-Zellen und somit kann durch den Einsatz der genannten Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab aktuell bei gewissen Patienten mit malignem Melanom, NSCLC, Hodgkin-Lymphom oder fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom das Überleben um viele Monate verbessern.



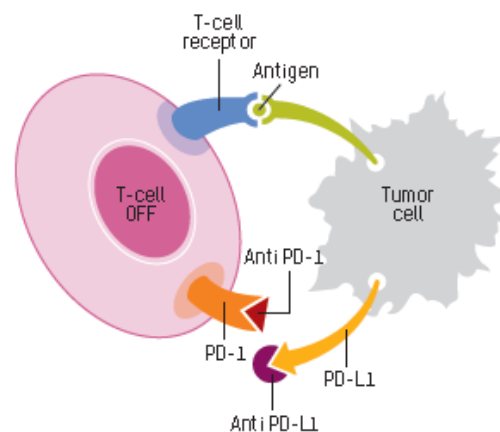
Nebenwirkungen

Insgesamt scheint die Nebenwirkungsrate v.a. Grad 3/4 in der Behandlung des NSCLC für den PD-1 Antikörper Nivolumab mit 7 % gegenüber 55 % der Patienten im Docetaxel-Arm relativ gering (3). Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Ipilimumab zählen Fatigue, Diarrhoe, Pruritus, Hautausschlag und Colitis. Häufigste Nebenwirkungen der Anti-PD-1-Antikörper sind Fatigue, Hautausschlag, Pruritus, Husten, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Obstipation und Gelenkschmerzen (4).

Da der Wirkungsmechanismus dieser Immun-Checkpoint-Inhibitoren auf einer massiven Beeinflussung des Immunsystems beruht können übermäßige Immunantworten, sogenannte «immune-related adverse effects» (irAE), auftreten, von denen einige im individuellen Fall sogar lebensbedrohlich sein können. So wurden zwei Fälle einer fulminanten Myokarditis mit Myositis, Rhabdomyolyse und progressiver, therapierefraktärer kardialer elektrischer Instabilität berichtet. Histologisch fanden sich massive Infiltrationen mit Makrophagen und klonalen T-Zellen, die ident zu den im Tumor gefundenen Zellen waren (5).

Immunassoziierte Nebenwirkungen

Zu den Hautnebenwirkungen zählen makulopapulöse Exantheme bis hin zu toxischen epidermalen Nekrolyse und Vitiligo. Im Gastrointestinaltrakt ist mit schwerer Colitis (in Einzelfällen mit Perforation) und Hepatitis zu rechnen. Weitere immunvermittelte Reaktionen können in Form von Nephritis, Pneumonitis und interstitieller Lungenerkrankung, Pankreatitis, Arthritis, Uveitis, Nervus opticus Neuritis, Neuropathie und demyelinisierender Erkrankung, Myasthenia



gravis sowie Guillain-Barré Syndrom auftreten. Unerwartete aber nun bereits bekannte schwerwiegende und anhaltende Immunreaktionen betreffen das endokrinologische System. So sind neben Schilddrüsenfunktionsstörungen das Auftreten eines akut Insulin-bedürftigen Diabetes mellitus mit Ketoazidose, eine Hypophysitis i.S. einer akuten Hypophyseninsuffizienz wie auch akute Nebenniereninsuffizienz bei Adrenalitis unbedingt zu beachten. Dabei ist zu bedenken, dass diese Ereignisse auch Monate über die letzte Gabe eines Checkpoint-Inhibitors hinaus auftreten können. Ein buntes Bild an Symptomen (siehe Tabelle) ist dann nicht als Nebenwirkung der Therapie, sondern als Ausdruck einer immunvermittelten Organfunktionsstörung zu interpretieren und erfordert eine rasche Diagnose, zielgerichtete Therapie bzw. rasche Substitution der fehlenden Hormone. Letztendlich kann es durch die übermäßige systemische Immunaktivierung auch zu einem Multiorganversagen mit den Symptomen eines sehr niedriger Blutdruck, der nicht auf die Standardbehandlung wie z.B. intravenöse Flüssigkeiten anspricht, hohes Fieber, Verwirrung, Schwächegefühl, Husten und schwerer Kurzatmigkeit, die eine Sauerstofftherapie und/oder Beatmung (Intubation) erfordert, führen.

Zusammenfassung
 Anti-CTLA-4- und Anti-PD-1-Antikörper sind neue und wirksame Therapieoptionen mit im Vergleich zur herkömmlichen Chemotherapie eher günstigem Sicherheitsprofil. Entsprechend dem Wirkmechanismus können diese Substanzen zu einer unerwünschten Aktivierung des Immunsystems i.S. einer Autoimmunität führen. Entscheidend für die rechtzeitige und adäquate Therapie von immunassoziierten Nebenwirkungen ist es, bei sämtlichen Symptomen und

Beschwerden eines Patienten unter Checkpoint-Inhibitor-Therapie an eine potenzielle autoimmune Nebenwirkung zu denken. Eine rasche zielgerichtete Behandlung und häufig auch unmittelbare Krankenhausaufnahme ist dann erforderlich. Die betroffenen Patienten werden zwar heute umfassend und in der Regel rund um die Uhr von onkologischen Zentren betreut, die mit den Symptomen und dem Management der zu erwartenden Nebenwirkungen vertraut sind. Nichtsdestotrotz müssen aber auch Ärzte für Allgemeinmedizin im Sinne ihrer hausärztlichen Betreuung und im Notdienst über diese bisher wenig zu erwartenden potentiellen Nebenwirkungen einer onkologischen Therapie vertraut sein.

Literatur:

- (1) Roelof W F van Leeuwen, Teun van Gelder, Ron H J Mathijssen, Frank G A Jansman: Drug–drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol* 2014; 15: e315–26
- (2) V.Schirmacher: Chemotherapie und oder Immuntherapie? Anmerkungen zu Effizienz und Effektivität der Krebsbehandlung. *Wiener klinisches Magazin* 3/2016
- (3) J.Brahmer: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:123-135
- (4) E. Richtig: Management der Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren. *Spectrum Onkologie*. 3/2016
- (5) Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade: *N Engl J Med* 2016; 375:1749-1755

Tabelle: Symptome möglicher immunassoziiertes Nebenwirkungen

Vermehrter Durst, vermehrtes Hungergefühl, häufiges Wasserlassen, Reizbarkeit, Erschöpfung	Diabetes mellitus
Schwindelgefühl, Verlangen nach salzigen Nahrungsmitteln, Reizbarkeit, niedriger Blutdruck, Ohnmacht, Dunkelfärbung der Haut	NNR-Insuffizienz
Kribbeln in den Fingern und Zehen, Erschöpfung Schwierigkeiten beim Gehen	Guillain-Barré Syndrom
Schwäche in Arm- und Beinmuskulatur, Doppelbilder Schwierigkeiten beim Sprechen und Kauen	Myasthenia gravis
Nackenstarre, Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost Erbrechen, Anfall, Reizbarkeit, Lichtempfindlichkeit	Meningoencephalitis

FDA-Warnung zur Anwendung von Fluorchinolonen

Im Juli 2016 hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) Warnhinweise für systemisch (oral oder per Injektion) verabreichte Fluorchinolone aktualisiert, da diese zu schwerwiegenden Nebenwirkungen mit potenziell bleibenden Schäden führen können(1). Die FDA appelliert eindringlich an Patienten und Gesundheitspersonal, Nebenwirkungen unmittelbar den zuständigen Stellen zu melden. Zudem ordnete sie an, die Arzneimittel-Beipackzettel mit entsprechenden Warnhinweisen („black box warning“) zu aktualisieren.

Fluorchinolone besitzen ein sehr breites Wirkungsspektrum, ausgezeichnete Bioverfügbarkeit, exzellente Gewebepenetration und eine hohe Aktivität, sodass sie bei fast alle bakteriellen Infektionen eingesetzt werden können. Die früher auch als Gyrasehemmer bezeichneten Wirkstoffe binden in der Bakterienzelle an den Komplex des Enzyms Gyrase und DNA und unterbinden so das DNA-Supercoiling (Verdrillung) während deren Vermehrungszyklus. Neuere Fluorchinolone wirken zudem über Topoisomerasen. Die Bakterien sind deshalb nicht mehr in der Lage sich zu vermehren und die DNA-Strangbrüche haben wahrscheinlich eine direkt bakterizide Wirkung.

Nach Empfehlung der FDA sollen Ärzte Fluorchinolone bei Patienten mit akuter bakterieller Sinusitis, akuter bakterieller Exazerbation einer chronischen Bronchitis oder unkomplizierten Harnwegsinfektionen nur dann verschreiben, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, da in diesen Indikationen das Risiko schwerer Nebenwirkungen den Nutzen von Fluorchinolonen übersteigt. Fluorchinolone sind demnach bei banalen Infektionen nur als Reservetherapeutika vertretbar sind(2).

Zu dieser Empfehlung kommt die FDA nach einer Prüfung von placebokontrollierten Studien

bei den genannten Indikationen. Diese haben bestätigt, dass es unter der Therapie mit den Wirkstoffen zu schwerwiegenden und möglicherweise dauerhaften Nebenwirkungen am Bewegungsapparat sowie am peripheren und zentralen Nervensystem kommen kann. Hierzu zählen Sehnenentzündung und -ruptur, periphere Neuropathie, Psychose, Depression, Halluzinationen, Suizidgedanken und Verwirrtheit. Weitere potentielle Nebenwirkungen sind u. a. Exazerbation einer Myasthenia gravis, QT-Verlängerung (v.a. in Kombination mit anderen QT-verlängernden Substanzen wie Amiodaron, Sotalol, Clarithromycin, Erythromycin etc.), anaphylaktische Reaktionen, Störungen des Blutzuckerspiegels und Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö. Es ist auch möglich, dass mehrere Nebenwirkungen gleichzeitig bei einem Patienten auftreten.

Mit unerwünschten Wirkungen ist bei 4-10 % der Behandelten zu rechnen. Hauptsächlich beschreiben betroffene Patienten neben Übelkeit und Diarrhö dauerhafte Schmerzen, Kribbeln und Taubheitsgefühle in den Beinen, Sehnenentzündungen sowie Verwirrtheit und Halluzinationen. Diese können nach Angaben der FDA Stunden bis Wochen nach der Gabe von Fluorchinolonen auftreten und mitunter irreversibel bestehen bleiben. Auch nach nur kurzfristiger Einnahme kann die Festigkeit der Sehnen leiden. Die Gefahr von unerwünschten Wirkungen nach dem Einsatz von Fluorchinolonen ist nicht neu. Bereits 2008 erkannte man das erhöhte Risiko von Sehnenentzündungen und Sehnenrupturen. 2011 wies die FDA darauf hin, dass Fluorchinolone die Symptome bei Myasthenia gravis verschlechtern können. 2012 zeigte eine Fall-Kontroll-Studie aus Kanada, dass die Anwendung von Fluorchinolonen das Risiko einer Ablatio retinae erhöhe. Dieses Risiko konnte 2013 von einer dänischen Folge-Studie jedoch nicht verifiziert werden. Seit August 2013 wird auf das

potentiell erhöhte Risiko irreversibler peripherer Neuropathien nach der Gabe von Fluorchinolonen hingewiesen.

In einer Übersicht geht der Toxikologe Ralf Stahlmann vom Institut für Klinische Pharmakologie der Charité in Berlin der Frage nach, wie alarmierend die neuesten epidemiologischen Daten sind und ob die Häufung von Netzhautablösungen oder Aortenveränderungen auch zufallsbedingt sein könnten (3). Das erhöhte Risiko für Tendopathien und Sehnenrupturen wird dadurch erklärt, dass alle Chinolone Magnesium in Chelatkomplexen binden, sodass es zu einem temporären Mangel an diesem Mineralstoff kommt. In gut durchbluteten Geweben kann dieser offenbar rasch wieder ausgeglichen werden, nicht jedoch im nicht vaskularisierten Gewebe im Bereich der Sehnen. Dort führt der Magnesiummangel zu einer Störung der Integrinfunktionen (Adhäsionsmoleküle). Ihre Funktion und die ihrer Rezeptoren sind von Kationen wie Magnesium abhängig. Für Einzelfallberichte über eine Assoziation mit Netzhautablösungen, Aorten-Aneurysma oder einer Aortendissektion konnte bisher kein Kausalzusammenhang bewiesen werden.

FDA nennt Alternativen

Im Fachjournal «JAMA» listet die FDA Antibiotika auf, die bei akuter Sinusitis, akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis oder unkomplizierter Harnwegsinfektion gegeben werden sollten (4).

Akute Sinusitis

Die meisten akuten Sinusitiden bei Erwachsenen sind viraler Genese und sollten lokal symptomatisch behandelt werden. Im Falle einer bakteriellen Genese sind zumeist Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae oder Moraxella catarrhalis verantwortlich. Diese sprechen auf eine Therapie mit Amoxicillin bzw. Amoxicillin/Clavulansäure an. Für erwachsene Patienten mit Penicillin-Allergie wird Doxycyclin empfohlen, wobei hier steigende Resistenzraten insbesondere bei S. pneumoniae zu beobachten sind. Insofern kommen dann doch die Fluorchinolone Levofloxacin und Moxifloxacin bei Penicillin-Allergikern infrage. Eine Monotherapie mit einem

Makrolid oder Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) ist dagegen aufgrund steigender Resistenzen bei Pneumokokken nicht empfehlenswert (5,7).

Akute Bronchitis

Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis sind ebenfalls zumeist viraler Genese. Im Falle einer bakteriellen Ursache sind auch die Erreger der akuten Sinusitis verantwortlich, sodass die obengenannten Strategien zu empfehlen sind. Bei Patienten mit schwerer COPD kommt als Erreger zusätzlich Pseudomonas aeruginosa in Betracht. Dann sollte eine intravenöse Therapie mit zum Beispiel Cefepim oder Piperacillin/Tazobactam erwogen werden (6).

Unkomplizierter Harnwegsinfekte

Hauptverursacher unkomplizierter Harnwegsinfekte ist Escherichia coli. Für die übrigen Fälle werden Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella pneumoniae, Proteus spp., oder andere Enterobakterien verantwortlich gemacht. Bei nicht schwangeren Frauen ist laut FDA Cotrimoxazol (im EKO Sulfonamid mit Trimethoprim) das Mittel der Wahl, allerdings nur solange die lokale Resistenzrate gegen diese Wirkstoffkombi unter 20 Prozent liegt (8,9). Nitrofurantoin und eine Einzeldosis Fosfomycin (Monuril) sind Alternativen der ersten Wahl (10,11). Als Zweitlinie werden Amoxicillin/Clavulansäure, oder Ceftibuten genannt. In der Schwangerschaft kommen Nitrofurantoin (nicht jedoch im dritten Trimenon), Amoxicillin oder Cephalosporine infrage, bzw. (auch in der Schwangerschaft) Pivmecillinam.

Die aktuelle Warnung der FDA bezieht sich auf die in den USA aktuell angewendeten systemischen Fluorchinolone Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Gemifloxacin, Levofloxacin und Ofloxacin.

In Österreich sind aktuell folgende Fluorchinolone im Handel: Ofloxacin (Generika), Ciprofloxacin (Ciproxin, Generika), Norfloxacin (Floxacin), Levofloxacin (Tavanic, Generika), Moxifloxacin (Avelox, Generika), Prulifloxacin (Unidrox). Insgesamt wurden 2016 in Österreich mit den SV-Trägern 5.420.614 Antibiotika-Verordnungen im Wert von € 65,2 Millionen Euro abgerechnet

(Preisbasis KVP exkl. USt.). Führend dabei die Gruppe der Betalactam-Antibiotika/Penicilline (J01C) mit 2.1 Mio. Verordnungen, danach Makrolide (J01F) mit 1.5 Mio. Verordnungen und Chinolone mit 639.983 Verordnungen.

Zusammenfassung

Fluorchinolone sind potente Antibiotika mit potentiell anhaltenden Nebenwirkungen. Wie bei jeder Therapieentscheidung sind auch für Antibiotika die richtige Indikationsstellung, Präparateauswahl und Beachtung von Kontraindikationen wesentliche Aspekte der ärztlichen Kunst. Sollte es trotz richtiger Indikation zu einer relevanten Nebenwirkung kommen liegt dies in der Natur unserer Wissenschaft. Um das Wissen um potentielle Nebenwirkungen zu verbessern und das Risiko für künftige Patienten aber laufend zu vermindern sind Mitteilungen an die Gesundheitsbehörden (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen www.basg.gv.at) im Sinne der Pharmakovigilanz von eminenter Bedeutung.

Literatur

1. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. Available at: www.fda.gov. Accessed May 26, 2016
2. www.fda.gov/drugs/drugsafety/information-bydrugclass/ucm500325.htm
3. www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-49-2015/toxische-wirkungen-der-fluorchinolone
4. www.JAMA. 2016;316(13):1404-1405. doi:10.1001/jama.2016.8383 bzw. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=65470
5. AM Harris et al. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016; 164:425
6. AW Chow et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54:e72
7. RM Rosenfeld et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152:598
8. Drugs for bacterial infections. *Treat Guidel Med Lett* 2013; 11:65
9. K Gupta et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e103
10. Drugs for urinary tract infections. *Med Let Drugs Ther* 2012; 54:57
11. TM Hooton. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012; 366:1028

PPI: kein Gruppeneffekt mehr

Zahlreiche Vergleichsstudien zu den PPI haben gezeigt, dass nur kleine, klinisch nicht relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen bestehen (1). Dementsprechend gibt es in vielen Gesundheitssystemen Vorgaben, die kostengünstigste Substanz zu bevorzugen bzw. sind nicht alle Substanzen auf Kassenkosten verschreibbar.

In Österreich hat es 2016 eine drastische Änderung in der Preisentwicklung gegeben, was zu einer Neubewertung der Wirtschaftlichkeit der einzelnen PPI führt:

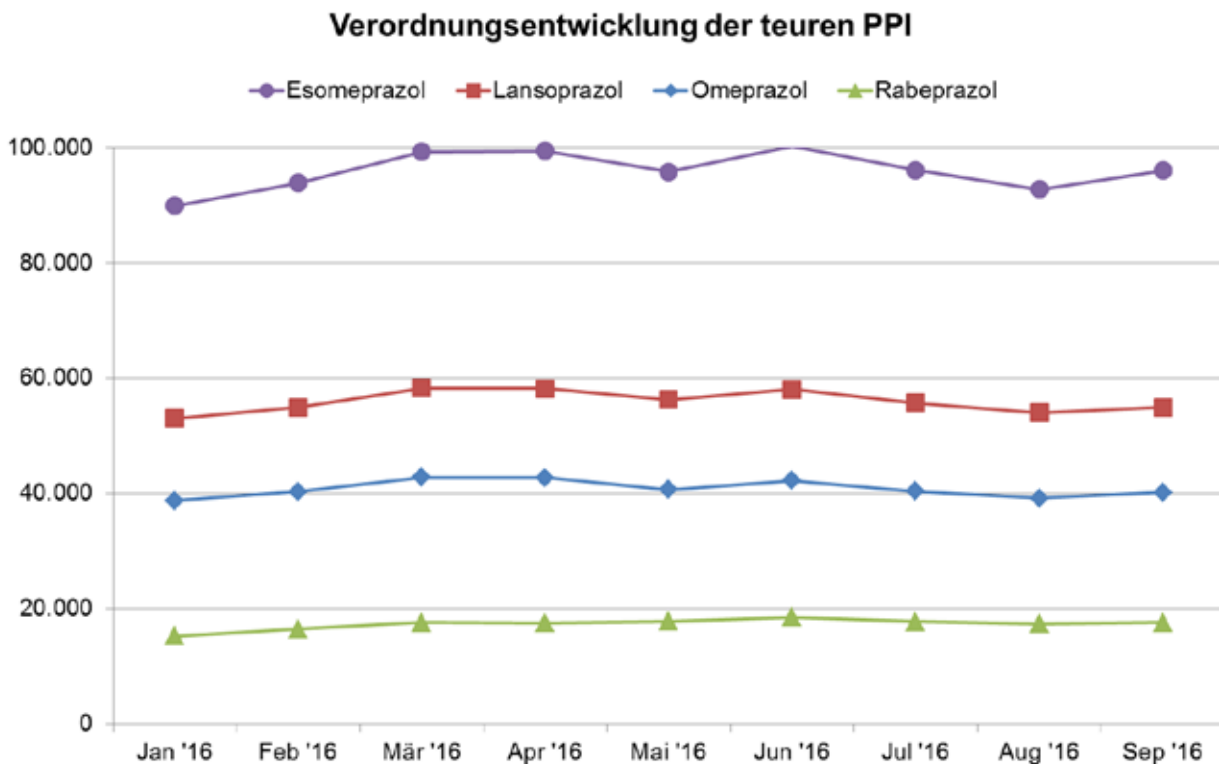
- Die Präparate mit den Wirkstoffen Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol und Rabeprazol haben in Abhängigkeit von der Substanz,

Wirkstärke und Packungsgröße einen Kassenpreis von € 10,- bis € 15,- (gewichteter Durchschnittspreis ohne USt).

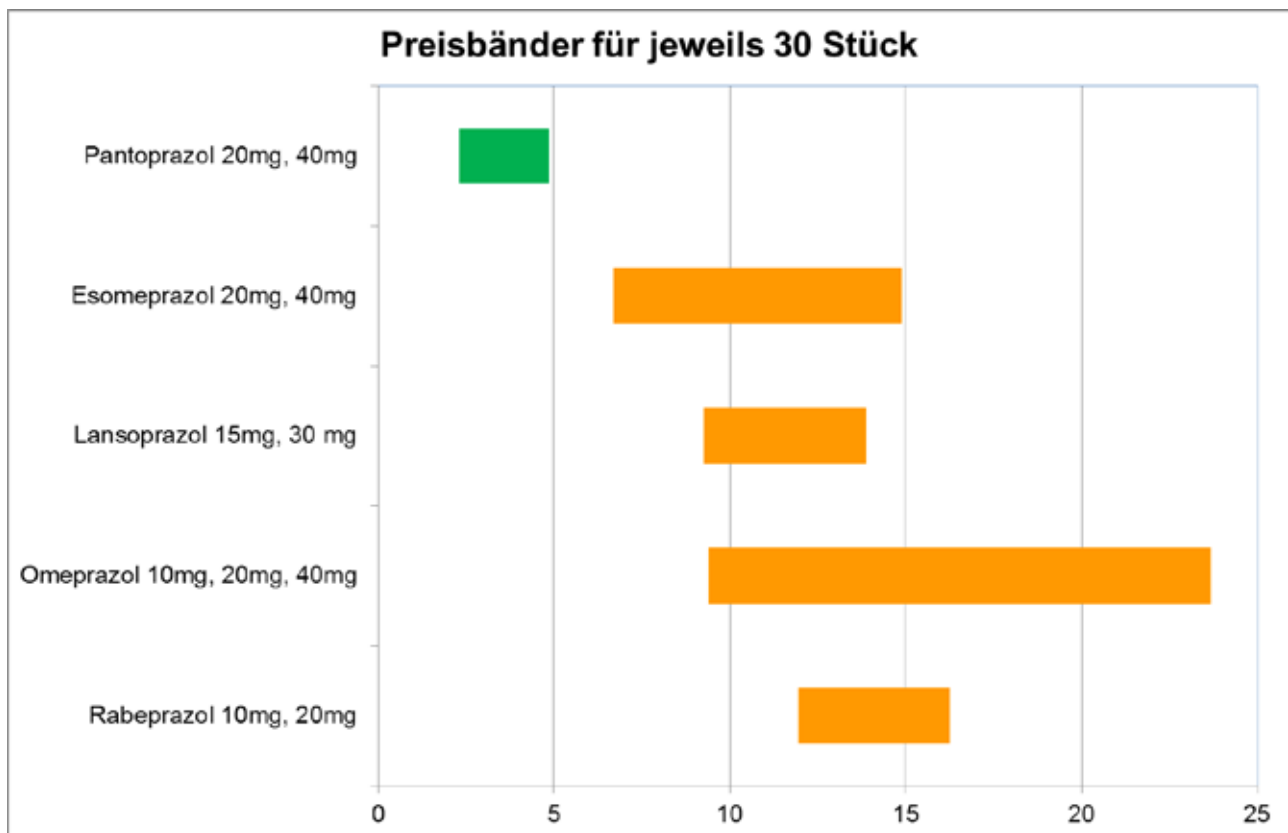
- Alle Pantoprazol-Präparate wurden zum Teil deutlich unter die Selbstbehaltsgrenze gesenkt, sodass sowohl Patienten als auch die SV-Träger deutlich weniger zahlen müssen.

Die Abrechnungsdaten der letzten Quartale zeigen, dass die deutliche Preissenkung der Pantoprazol-Präparate zu keiner Verschiebung der Verordnungen auf diese deutlich kostengünstigeren Produkte geführt hat.

Grafik1: Verordnungsentwicklung der PPI 2016; nicht ausgewiesen wird Pantoprazol, da es unter der Selbstbehaltsgrenze kostet und daher nur bei Rezeptgebührenbefreiten mit den SV-Trägern abgerechnet wird



Grafik 2: Preisvergleich der PPI, Preisstand Jänner 2017 (KVP ohne USt)

**Preisbeispiele:**

19 Pantoprazol-Präparate 20mg, 28 oder 30 St. kosten maximal € 2,35, Losec 20mg OP II zu 14 St. € 22,10;

19 Pantoprazol-Präparate 40mg, 28 oder 30 St. kosten maximal € 4,85, Nexium 40mg OP II zu 14 St. € 13,90.

Resumee

Durch die Preissenkung des verordnungsstärksten PPI, Pantoprazol, konnten die SV-Träger ihre monatlichen Aufwendungen für PPI von € 5 Mio. auf € 3 Mio. senken. Durch die bevorzugte Verordnung von Pantoprazol-Präparaten an Stelle von Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol oder Lansoprazol kann die Kosteneffizienz noch deutlich weiter gesteigert werden.

Auch wenn der Preis für Pantoprazol-Präparate deutlich gesenkt wurde, sollte die Indikationsstellung bei einem PPI in Anbetracht von nachhaltigen Folgewirkungen kritisch gestellt werden: Knochenbrüche durch Osteoporose, schwerer Magnesiummangel, Nahrungsmittelallergie, ...

Literatur

- 1 Comparative effectiveness of proton pump inhibitors
Therapeutics Letter 2016 (March-April); 99:1-2
<http://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2016/06/99.pdf> (Zugang am 12.1.2017)

@ Celecoxib-Verordner

Mit knapp 14.000 Verordnungen im Gesamtjahr 2014 war Celecoxib ein relativ selten verordneter Wirkstoff. Celebrex ist im Gelben Bereich gelistet und die Verordnung ist mit der Einhaltung einer umfangreichen Regel verbunden.

Mit Juni 2015 wurde das erste Generikum Celecoxib ratiopharm in den EKO aufgenommen und gleich im Grünen Bereich gelistet, also für alle zugelassenen Indikationen ohne weitere Einschränkung. Mit November 2016 wurde Celecoxib Pfizer in den Grünen Bereich aufgenommen, also Celebrex von Pfizer mit anderer Beschriftung des Überkartons.

Obwohl der Generikaanteil (Celecoxib Pfizer wird aus Preisgründen zu den Generika gezählt) an den Verordnungen seit Ende 2015 über 50 % liegt, mit weiter steigendem Trend, zeigen die Abrechnungsdaten der SV-Träger, dass die generische Verfügbarkeit vor allem zu einer Mark-

tausweiterung und weniger zu einer Substitution des Hochpreisanbieters geführt hat.

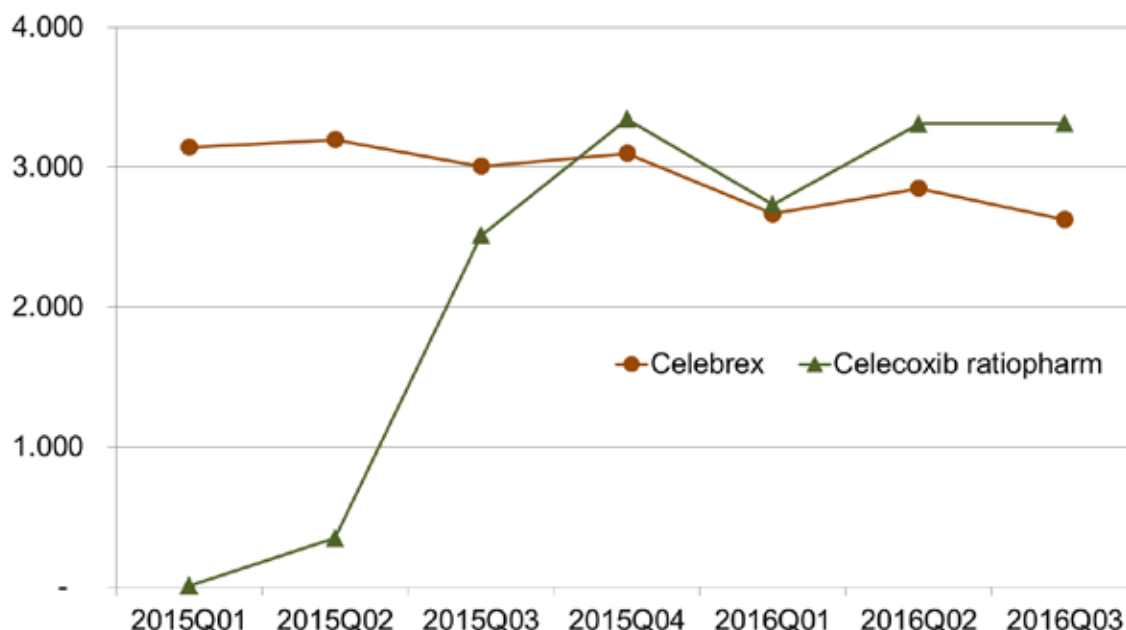
Preise, Stand Februar 2017, der am häufigsten verordneten Wirkstärke zu 200mg und Packungsgröße zu 30 Stück:

Präparat	KVP
Celecoxib „Pfizer“ .	€ 6,75
Celecoxib „ratiopharm“	€ 6,70
Celebrex	€ 21,60

Nachdem auch das Originärpräparat mit anderem Verpackungsaufdruck zu einem generischen Preis angeboten wird und entsprechend der Zulassung über den kürzest möglichen Zeitraum therapiert wird, sollte eine vollständige Substitution von Celebrex innerhalb weniger Monate umsetzbar sein ... und die eingesparten € 100.000 pro Jahr können wir sinnvoller einsetzen.

Verordnungsentwicklung Celecoxib:

Verordnungsentwicklung Celecoxib-Präparate



Adenuric – Erfolg durch Marketing

Seit Wochen erreichen das ABS-Team der SV-Träger vermehrt Anträge auf Kostenübernahme für eine Therapie mit Febuxostat (Adenuric) anstelle von Allopurinol. Als Begründung wird in der Regel – nachlesbar auch in Entlassungsbriefen von Kliniken – die Diagnose Niereninsuffizienz angegeben. Ist diese Begründung medizinisch/wissenschaftlich haltbar?

Zunächst lohnt sich ein Blick in die Fachinformationen. Beide Präparate sind zugelassen zur Behandlung der chronischen Hyperurikämie, die bereits zu Uratablagerungen, einer manifesten Gicht oder einer Uratnephropathie geführt hat. Bei Allopurinol steht in den Anwendungsgebieten noch ein Serumharnsäurewert von 9 mg/100 ml und darüber. Auffallend ist, dass es klinische Daten zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Allopurinol gibt, nicht jedoch für Adenuric.

Wie sieht es nun mit der Behandlungsindikation für Patienten und Patientinnen mit einer Niereninsuffizienz aus? Hier wird für Allopurinol ein genaues Behandlungsschema angegeben. Die Standarddosis Allopurinol kann bei einer Kreatininclearance von über 20 ml/min gegeben werden. Bei einer Kreatininclearance von 10 bis 20 ml/min wird in der Regel eine Dosis von 100 bis 200 mg verabreicht, bei einer Kreatininclearance von unter 10 ml/min täglich bzw. jeden zweiten oder dritten Tag eine Dosis von 100 mg. In Anschluss an eine Hämodialyse werden nach jeder Behandlung 300 bis 400 mg Allopurinol (z.B. zwei oder dreimal pro Woche) gegeben. In den Fachinformationen zu Febuxostat steht klar, dass bei einer Nierenfunktionseinschränkung mit einer Kreatininclearance von unter 30 ml/min die Wirksamkeit und Sicherheit nicht untersucht sind.

Bereits aus obigen Ausführungen ist ersichtlich, dass die Begründung „Niereninsuffizi-

enz“ für eine Umstellung von Allopurinol auf Febuxostat nicht haltbar ist, im Gegenteil – bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist sie sogar falsch.

Bei der Gabe von Febuxostat ist weiters zu berücksichtigen, dass bei Patienten und Patientinnen mit ischämischer Herzkrankheit oder dekompensierter Herzinsuffizienz eine Behandlung mit Febuxostat nicht empfohlen wird (laut Fachinformation Adenuric). Im Gegensatz hierzu weisen aktuellere Daten zu Allopurinol darauf hin, dass durch die Gabe von Allopurinol bei einer GFR von unter 45 ml/min pro 1,73 qm Körperoberfläche ein positiver Einfluss auf die Vorbeugung kardiovaskulärer Morbidität vorhanden ist.

Bei Febuxostat ist ein weiterer Risikofaktor zu berücksichtigen. Für Organtransplantat-Empfänger gibt es keine Erfahrungswerte, sodass die Anwendung von Febuxostat in dieser Patientengruppe nicht empfohlen wird (Ausschnitt aus den Fachinformationen für Adenuric).

Bei beiden Medikamenten, Allopurinol und Febuxostat, kann es zu sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen. So wurde auch bei Adenuric nach Markteinführung über seltene und schwerwiegende allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, darunter das lebensbedrohliche Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und akute anaphylaktische Reaktionen/Schock.

Unter Berücksichtigung oben angeführter Fakten ist es aufgrund des enormen Preisunterschiedes von Allopurinol zu Febuxostat unter ökonomischen Gesichtspunkten richtig, dass Allopurinol in die Green Box eingeordnet ist, während Adenuric in die Yellow Box aufgenommen wurde und die Kostenübernahme beantragt werden muss. Diese ist für Febuxostat nur dann indiziert, wenn Allopurinol nicht vertragen wird.

Steigerung der Allopurinol-Verträglichkeit

Die Verträglichkeit von Allopurinol kann unter Berücksichtigung folgender Regeln gesteigert werden:

Die wichtigste Regel lautet: „start low, go slow“. Ca. zwei bis vier Wochen nach einem akuten Gichtanfall sollte eine Behandlung mit 100 mg/Tag begonnen werden, diese Dosierung sollte alle zwei bis vier Wochen um 100 mg gesteigert werden. Therapieziel ist eine Harnsäuresenkung unter 6 mg/dl. Bei einer GFR von unter 30 ml/min sollte die Startdosis 50 mg betragen und alle vier Wochen eine Steigerung um 50 mg erfolgen.

Eine Voraussetzung für eine medikamentöse Therapie ist das Versagen einer diätetischen Maßnahme. Zu berücksichtigen ist des Weiteren, dass nach einer dauerhaften Senkung des Harnsäurespiegels unter 6 mg/dl über einen Zeitraum von zumindest einem Jahr ein Auslassversuch unter halbjährlichen Kontrollen der Harnsäurewerte unternommen werden kann.

Fazit:

Die Steigerung der Anträge zur Kostenübernahme von Febuxostat (Adenuric) ist auf die zunehmend aggressive Werbung durch Außendienst-Mitarbeiter und den gezielten Einsatz von Werbebroschüren des Pharmaunternehmens zurückzuführen. Die Empfehlung einer Behandlung der Hyperurikämie mit Febuxostat (Adenuric) anstelle von Allopurinol bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ist medizinisch wissenschaftlich nicht haltbar. Bei Verabreichung von Adenuric bestehen mehr Kontraindikationen (siehe oben!) als bei der Gabe von Allopurinol. Bei der oben beschriebenen einschleichenden Dosierung von Allopurinol ist mit nicht mehr Nebenwirkungen zu rechnen als bei der Gabe von Febuxostat (Adenuric). Für beide Präparate ist eine kritische Indikationsstellung notwendig.

Leitlinien zur Behandlung von Multimorbidität

In Zeiten zunehmender Multimorbidität und Polypharmakotherapie ist die Forderung nach adäquaten und patientenfreundlichen Behandlungs-Leitlinien zur Steigerung der Adhärenz bei relevanten Komorbiditäten mehr als gerechtfertigt.

Klinische Leitlinien haben im Rahmen der Evidence based Medicine (EBM) bei vielen Krankheitsbildern zu einer deutlichen Verbesserung der Diagnose und Therapie geführt und damit die Mortalität und Hospitalisierungsrate senken können (1). Die große Mehrzahl aller Leitlinien ist aber auf eine Krankheitsentität (zB. Diabetes mellitus Typ 2) oder eine eventuelle Folgeerkrankung (zB. diabetische Nephropathie) ausgerichtet oder gar auf einen "Archetypus" eines Patienten fokussiert (zB. rheumatoide Arthritis). In diesen Empfehlungen werden dann bei einem Diabetiker von Aspekten wie Zielblutdruck, HbA1c-Wert, diagnosebezogener und Begleitmedikation, notwendigen Laborwert-Kontrollen über Diät, Lebensstilmodifikation und Impfungen bis hin zu protektiven Maßnahmen bei einer Röntgenkontrastmittel-Gabe diskutiert. Die meisten Vorgaben müssen vom betreuenden Arzt wahrgenommen werden. Der Patient muss aber nicht nur die Einhaltung der Medikationsliste beachten. Lebensstilmaßnahmen, Diätvorschriften, Selbstkontrollen oder auch Laborkontrollen vor einer ev. Röntgenkontrastmitteluntersuchung erfordern Zeit und zusätzliche Wegstrecken.

Multimorbidität in der Forschung

Kompliziert wird die Situation v.a. aber dann, wenn Patienten nicht unter einem, sondern zwei, drei oder mehreren chronischen oder interkurrent akuten Krankheitsbildern wie Diabetes, KHK, Hypertonie, Arthritis mit immunsuppressioninduzierter Infektion etc. leiden. Leitlinien nehmen in der Regel weder auf diesen kumulativen Effekt Rücksicht, noch lassen sie eine Abwägung der relativen Risiken und Nutzen im ausreichendem

Ausmaß zu. Studien, die Basis unserer Leitlinien sind, schließen zumeist Patienten mit relevanten Komorbiditäten aus. So zeigte auch eine Arbeit aus 2007, dass bei 81 % der randomisierten, kontrollierten Studien Patienten mit Begleiterkrankungen ausgeschlossen waren (2). Dies lässt den Schluss zu, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse und deren daraus gezogenen Konsequenzen auf Patienten mit Begleiterkrankungen nur bedingt gegeben ist.

Die Prävalenz der Multimorbidität ist aber ansteigend und betrifft in den USA aktuell 23 % der Allgemeinbevölkerung und bis zu 65 % der Bewohner über 65 Jahren. Etwa die Hälfte der erwachsenen US-Amerikaner leidet zumindest unter einer chronischen Erkrankung. 55 % der Patienten mit einer chronischen Erkrankung sind multimorbid (3). In Holland sind 55 Prozent der über 75-Jährigen von Multimorbidität betroffen (4). Schon 2012 hat Lloyd Hughes (5) deutlich herausgearbeitet, dass bei Multimorbidität die aktuellen Leitlinien durch fehlende Priorisierung nicht nur die Polypharmakotherapie antreiben. Auch die von Patienten einzuhaltenden Vorschriften, Maßnahmen und Kontrollen nehmen ein erdrückendes Ausmaß an.

Unter Beachtung der National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) Guidelines wurde für 75-jährige Patienten mit unkompliziertem Diabetes mellitus Typ 2 und COPD in England errechnet, dass er zumindest 5 Präparate verschrieben bekommen wird, eventuell ergänzt um weitere 8 Präparate, abhängig von den folgenden Kontrollen, Symptomen oder Progression der Erkrankung. Es würden ihm 7 Empfehlungen zur Selbstkontrolle und Lebensstilveränderung (20–30 Minuten strukturiertes Training, Muskelaufbau, Gewichtsreduktion, Nikotinentwöhnung, Beachtung empfohlener Alkoholgengen, Fußpflege und passendes Schuhwerk, Blutzucker- und Blutdruckkontrolle) mitgegeben

und er sollte an entsprechenden Schulungen regelmäßig teilnehmen. Letztendlich wird neben den regelmäßigen Terminen beim Allgemeinarzt (Labor, Rezepte, klinische Kontrolle), dazu aufgefordert, zumindest jährlich eine Untersuchung beim Lungenfacharzt und Augenarzt und die jährlich Influenza-Impfung nicht zu vergessen. Sollten die Patienten in der Folge über Symptome in den Beinen klagen, erweitert sich dies um eine angiolog. und neurol. Abklärung.

Eine aktuelle Simulationsstudie von Céline Buffel du Vaure et al. beschäftigt sich mit diesem Problem auf Basis des „National Guideline Clearinghouse index of US clinical practice guidelines“ in den USA. Dabei wurden die Leitlinien für Hypertonie, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, COPD, Arthrose und Depression auf ihre Empfehlungen hinsichtlich „health-related activities“ untersucht. Unter den gesundheitsbezogenen Aktivitäten (gbA) wurden Arztbesuche, Medikations-Management, empfohlene Selbstkontrollen, Labortests und Lebensstiländerungen für Patienten im Alter von 45–64 Jahren mit mittelstark ausgeprägter Erkrankung zusammengefasst. Anschließend wurde aus Studien eruiert, wie viel Zeit die entsprechenden Verrichtungen benötigen, zB. 2 Minuten für das Einnehmen der Medikamente, 49 Minuten für das Einhalten einer Diät, 5 Minuten für Selbstkontrollen, 38 Minuten für körperliche Aktivität und 125 Minuten für Arzt- oder andere Termine. Mit Hilfe eines Simulationsmodells wurde dann der „Arbeitsaufwand“ der Patienten berechnet, um die empfohlenen Maßnahmen einzuhalten. Ein Patient mit 3 der genannten Diagnosen wird nach dieser Berechnung 6–13 Medikamente pro Tag einnehmen, Ärzte bzw. andere Gesundheitsanbieter 1,2–5,9 mal pro Monat aufsuchen und 50–70 Stunden pro Monat für gbA aufwenden müssen. Würden sich Patienten adhärent an alle Empfehlungen halten und unter 6 Komorbiditäten leiden, erhöht sich dies auf 18 Medikamente, 6,6 Arztbesuche und 80 Stunden gbA pro Monat. Dies kann aber nur zur Folge haben, dass sich die Patienten nicht an alle Empfehlungen halten wird. Welche dieser letztendlich beachten wird, müssen nicht unbedingt diejenigen sein, die von ärztlicher Seite gesehen die höchste wissenschaftliche Priorität haben, sondern eher diejenigen, die den Patienten subjektiv hilfreich erscheinen oder

leicht einhaltbar sind. Ein hoher Therapiestandard inklusive Polypharmakotherapie ist nicht a priori schlecht oder anzuzweifeln. Aber v.a. bei Multimorbidität, Gebrechlichkeit (frailty) oder eingeschränkter Lebenserwartung würden wir bessere Algorithmen benötigen, die uns helfen, unter Beachtung der relativen Risiken und eventuell zeitlich begrenzter Vorteile einer Therapie-maßnahme, Empfehlungen für unsere Patienten und Patientinnen zu argumentieren.

Bei Multimorbidität müssen wir bei unseren Empfehlungen auf Basis unserer klinischen Beurteilung und unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen Prioritäten setzen, damit unsere Patienten nicht überfordert werden. Über ein step-by-step Programm können wir dann unsere Patienten und Patientinnen besser zu einem vernünftigen Umgang mit ihrer Erkrankung motivieren. Nur wenn wir Leitlinien für Menschen und nicht für Krankheiten entwickeln, können wir sicherstellen, dass die gewählte Behandlung im Interesse der betroffenen Patienten und Patientinnen sein wird.

So take care and always look on the bright side of life!

Literatur:

- 1) Grimshaw: Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. Health Technol Assess 2004
- 2) Van Spall: Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. JAMA 2007.
- 3) Barnett: Epidemiology of multimorbidity and implications for health care. Lancet 2012
- 4) Uijen: Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. Eur J Gen Pract 2008
- 5) Hughes: Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity, Age and Aging. Vol. 42.2012
- 6) Céline Buffel du Vaure et al.: Potential workload in applying clinical practice guidelines for patients with chronic conditions and multimorbidity: a systematic analysis, BMJ Open 2016

