

DIE ARZT-INFO DER TGKK

KOMEA

In Kooperation mit der
Ärztchammer für Tirol

Ausgabe Nr. 1
Jänner 2014

INHALT

Vitamin-D3-Messungen – wer profitiert?
Seite 1

Arzneimittelsicherheit – Vorsichtsmaßnahmen bei Ibuprofen-hältigen Arzneimitteln bei Kindern Seite 5

KARDIOLOGIE – quo vadis 2013?
Seite 7

Intravasale Immunglobuline
4 Jahre später
Seite 9

Publication Bias
Seite 10

Protonenpumpenhemmer:
Magnesiummangel bei Langzeittherapie
Seite 11

Vitamin-D3-Messungen – wer profitiert?

Dr. Norbert Thiemann, TGKK

Einige Sozialversicherungsträger stellen eine deutliche Zunahme von Vitamin-D3-Messungen in den letzten Jahren fest. Wann liegt ein klinisch relevanter Vitamin-D3-Mangel vor? Welche Empfehlungen für eine Vitamin-D3-Substitution gibt es? Was ist der Grund für eine explosionsartige Zunahme der Messungen? Können wissenschaftlich fundierte Empfehlungen diesen „Hype“ erklären?



● fotolia.com



Generelle Vitamin-D3-Substitution?

Zur Vorbeugung von **Rachitis bei Säuglingen** oder für Menschen mit einer die Knochen erweichenden **Osteomalazie** gibt es ausreichende Evidenz für eine Vitamin-D3-Substitution. Die evidenzbasierte Datenlage einer Schutzwirkung von Vitamin-D3 für andere Erkrankungen ist als gering einzustufen.

Derzeit empfohlene Vitamin-D3-Konzentrationen im Serum („Normwerte“)

Zur Beurteilung des Vitamin-D3-Status sollte die 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration gemessen werden.

International gelten 25-Hydroxyvitamin-D-Werte¹⁾ von

über	30 µg/l	entsprechend	75 nmol/L	als optimal
	20 bis 29 µg/l	entsprechend	50 bis 73 nmol/L	als ausreichend
	10 bis 19 µg/l	entsprechend	25 bis 48 nmol/L	als insuffizient
unter	10 µg/l	entsprechend	25 nmol/L	als schwerer Mangel

Verschiedene Experten und Gremien befürworten auch höhere Werte:

Die amerikanische Endocrine Society bezeichnet Werte unter 20 µg/l (50 nmol/L) bereits als „deficiency“.

Anmerkung zur Entwicklung der „Normwerte“

Labor und Diagnose

In der 5. Auflage von „Labor und Diagnose“²⁾ wurde die **Untergrenze** des Referenzbereichs der 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration im Serum für die Wintermonate noch mit 10 µg/L (=25 nmol/L) angegeben.

In der 6. Auflage von „Labor und Diagnose“³⁾ wird im Zusammenhang mit dem Referenzbereich nur noch von „**wünschenswerten Konzentrationen**“ gesprochen, wobei die Untergrenze der wünschenswerten 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration im Serum für Personen unter 50 Jahren mit 20 µg/L (=50 nmol/L), über 50 Jahren sogar mit 25 µg/L (=63 nmol/L) angegeben wird.

Auswertung der LURIC-Studie⁴⁾

Wenn man davon ausgeht, dass ein relevanter Vitamin-D-Mangel erst dann vorliegt, wenn es infolge erniedrigter Ca-Konzentrationen im Blutplasma zu einem reaktiven Parathormon-Anstieg kommt, so zeigen nur

2,5 % der Untersuchten einen Vitamin-D-Mangel.

25,0 % der Untersuchten weisen 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen unter 10 µg/L (= 25 nmol/L) und

65,0 % der Untersuchten weisen 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen unter 20 µg/L (=50 nmol/L) auf.

Infolge dieser Beobachtung ist eine „Anhebung der Untergrenze des Referenzbereichs“ zumindest bemerkenswert.

Vitamin-D3-Mangel – Risikogruppen – Dosierungsempfehlungen

Allen Institutionen gemeinsam ist die Empfehlung für gesunde Erwachsene, den täglichen Kalzium- und Vitamin-D-Bedarf primär mit der Nahrung und durch UV-B-Licht zu decken, da eine Supplementie-

rung auch unerwünschte Wirkungen, wie z.B. Nierensteine, mit sich bringen kann.

Über die Definition der Risikogruppen besteht zwischen den einzelnen Institutionen ebenfalls Konsens.

Wir zahlen Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen!

Risikogruppen für die Entwicklung eines Vitamin-D-Mangels sind⁵⁾

- ältere, immobile Personen, speziell Alters- und Pflegeheimbewohner
- Schwangere
- stillende Frauen
- Schicht- und Nachtarbeiter
- verschleierte Frauen
- Menschen mit dunkler Hautpigmentierung
- Patienten mit Malabsorption
- Patienten mit Antiepileptikatherapie
- adipöse Personen

Hinsichtlich der empfohlenen Dosis sowie der Sinnhaftigkeit einer Supplementierung bei Personen, die keiner Risikogruppe angehören, divergieren die Meinungen allerdings.

Arznei & Vernunft⁵⁾

Da die Konzentration von Parathormon im Blut bei 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegeln von $< 30 \mu\text{g/l}$ ($< 75 \text{ nmol/L}$) zu steigen beginnt und dies ein Indiz für gesteigerte Knochenresorption ist, spricht man von ausreichender Vitamin-D-Versorgung bei 25-Hydroxyvitamin-D-Werten von $30 \mu\text{g/l}$ (75 nmol/L) und darüber.

Mit der derzeit empfohlenen Vitamin-D-Zufuhr von 200 – 600 IE täglich erreichen jedoch viele, allen voran die für einen Vitamin-D-Mangel prä-

destinierten Personengruppen, diesen Zielbereich nicht. Eine solche Dosierung würde den durchschnittlichen 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel nur um etwa 2 – 6 $\mu\text{g/l}$ ($5\text{-}15 \text{ nmol/L}$) anheben.

WHO-Bericht⁶⁾

Lt. WHO-Bericht sind 25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen von $11 \mu\text{g/L}$ ($= 27 \text{ nmol/L}$) das unterste Limit für einen gesunden Knochenmetabolismus.

Experten empfehlen eine tägliche Vitamin-D3-Zufuhr von **800 – 1.000 IE** für den Erwachsenen und von **2.000 IE** Vitamin D3 für institutionalisierte Personen oder andere Vitamin-D-Mangel-Risikogruppen als sinnvolle und sichere Dosierung.⁷⁾ Es gibt zu dieser Empfehlung jedoch keine Langzeitdaten aus größeren Interventionsstudien.

Hypervitaminose von Vitamin D⁸⁾

Eine Hypervitaminose ist durch 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentrationen von 400 bis 1250 nmol/l charakterisiert. In Supplementationsstudien mit gesunden Erwachsenen traten keine toxischen Effekte (z. B. Hypercalcämie) durch Vitamin D-Gaben auf, solange eine 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration von 400 nmol/l nicht überschritten wurde.

Vitamin-D3-Bestimmung

- In der **Arznei & Vernunft-Leitlinie**⁵⁾ wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass eine **generelle Messung des 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegels nicht empfohlen werden kann**.
- **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)**¹⁾ Für Reihenuntersuchungen in der Bevölkerung auf den 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel gibt es derzeit keine Evidenz. Screenings sollten laut DGE derzeit nur gezielt bei bestimmten Altersgruppen und Risikopopulationen vorgenommen werden.
- **Die American Society for Clinical Pathology**⁹⁾ empfiehlt im Rahmen der Initiative „Choosing Wisely“: **„Don't perform population based screening for 25-OH-Vitamin D deficiency“**
- **Institute of medicine of the National Academies (IOM)**¹⁰⁾ „[...] the committee concludes that once intakes of vitamin D surpass 4,000 IUs per day, the risk for harm begins to increase. [...] Very high levels of vitamin D (above 10,000 IUs per day) are known to cause kidney and tissue damage.

Strong evidence about possible risks for daily vitamin D at lower levels of intake is limited, but some preliminary studies offer tentative signals about adverse health effects.[...]"

- Nach einem Kommentar in der Zeitschrift **LANCET**¹¹⁾ vom 14. Januar 2012 seien generelle Vita-

min-D-Bestimmungen „costly, confusing, and without credibility“.

- Die **U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)** hat gerade damit begonnen, die Effektivität eines Screenings nach Vitamin-D-Mangel-Zuständen zu evaluieren.

Zusammenfassung

Mit den geltenden Empfehlungen für Vitamin-D3-Substitution ist die Gefahr der Überdosierung als gering einzustufen.

Auf Grund der derzeit vorhandenen Datenlage ist eine *generelle Bestimmung* des Vitamin-D3-Spiegels (25-Hydroxyvitamin-D-Konzentration im Serum) auch für Patienten, welche mit den empfohlenen Dosierungen supplementiert werden, *nicht erforderlich*.

In Einzelfällen kann eine Vitamin-D3-Bestimmung diagnostisch hilfreich sein.

Der deutliche Anstieg der Vitamin-D3-Bestimmungen der letzten Jahre korreliert nicht mit den internationalen Empfehlungen für dessen Messung.

Literatur

- 1) Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie: Wirkung einer Vitamin D-Gabe nur bei bestimmten Personengruppen und Patienten gesichert, Pressemitteilung der DGE vom 25. Jänner 2012; http://www.endokrinologie.net/presse_120125.php (Zugriff am 5. August 2013)
- 2) L. Thomas: Labor und Diagnose, 5. Auflage, 1998.
- 3) L. Thomas: Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005
- 4) C. Murr et al.: Vitamin D deficiency parallels inflammation and immune activation, the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study; Clin Chem Lab Med 2012, 50 (12), 2205 – 2212
- 5) Initiative Arznei & Vernunft: Osteoporose Knochenbruch-Krankheit, 2010, 11
- 6) National Center for Health Statistics (NCHS): National Health and Nutrition Examination Survey III, Series 11, 2A. Electrocardiogram, Dietary Recall, Laboratory, Dietary Supplement and Prescription Drug (1998).
- 7) H.A. Bischoff-Ferrari: How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis; Osteoporosis International 2007, 18 (4), 401 – 407
- 8) Deutsche Gesellschaft für Ernährung et al.: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr - Vitamin D, 2012; <http://www.dge.de/pdf/ws/Referenzwerte-2012-Vitamin-D.pdf> (Zugriff am 5. August 2013)
- 9) American Society for Clinical Pathology: Five Things Physicians and Patients Should Question; Choosing Wisely 2013; <http://www.choosingwisely.org/doctor-patient-lists/american-society-for-clinical-pathology/> (Zugriff am 5. August 2013)
- 10) Institute of medicine of the National Academies (IOM): Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, 2010, 4; <http://www.iom.edu/~media/Files/Report%20Files/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Vitamin%20D%20and%20Calcium%202010%20Report%20Brief.pdf> (Zugriff am 5. August 2013)
- 11) N. Sattar et al.: Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility; The Lancet, 2012, 379 (9811), 95 – 96

Arzneimittelsicherheit

Vorsichtsmaßnahmen für den Einsatz von Ibuprofen-hältigen Arzneimitteln bei Kindern



Autor: Olga Rögelsperger

Da Ibuprofen, wie auch andere NSARs, nur die Symptome einer möglichen Infektion, wie z.B. Fieber oder Schmerzen, nicht jedoch deren Ursache bekämpft, kann diese unter Umständen unbemerkt fortschreiten – in Einzelfällen sogar mit tödlichem Ausgang.

Ibuprofen-hältige Arzneyspezialitäten (z. B. Nureflex®, Ibuprofen ratiopharm®) sind, abhängig von ihrer Dosierung, für Kinder ab dem dritten bzw. sechsten Lebensmonat zur kurzfristigen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber zugelassen. Aufgrund der rein symptomatischen Wirkungsweise von Ibuprofen wird jedoch die Ursache einer bereits bestehenden Infektion nicht beseitigt, so dass es unter Umständen zu einer unbemerkten Progression der Krankheit kommen kann. Des Weiteren wurde in Einzelfällen das Auftreten von Symptomen einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und/oder Bewusstseins-trübung unter der Anwendung von Ibuprofen beobachtet.

Für den sicheren Einsatz bei Kindern ist daher die Beachtung der folgenden Punkte unerlässlich:

- Alle für Kinder zugelassenen Präparate unterliegen der Rezeptpflicht und sind nur auf ärztliche Anweisung und Kontrolle einzunehmen.

- Dabei sollte nur die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten Zeitraum, der zur Symptomkontrolle nötig ist, angewendet werden. Die Dosierung richtet sich nach Körpergewicht und Alter des jungen Patienten.
- Sollten sich die Krankheitssymptome während der Einnahme verschlechtern oder für mehr als drei Tage bestehen bleiben, sollte ein Arzt aufgesucht werden.
- Für Patienten mit Autoimmunerkrankungen, wie z. B. systemischem Lupus erythematoses oder „mixed connective tissue disorders“, ist ein erhöhtes Risiko für eine aseptische Meningitis beschrieben worden. Sie sollten daher besonders sorgfältig ärztlich überwacht werden.

Weitere wichtige Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise finden sich in der Gebrauchs- und Fachinformation.

Sollten Ihnen Nebenwirkungsfälle zu Ibuprofen bekannt werden, ersuchen wir Sie, diese an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Institut Pharmakovigilanz, zu melden.

Wir zahlen Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen!

Hinweise für die orale Verabreichung von Levetiracetam-hältigen Lösungen an Kinder

Autor: Ulrike Rehberger

Levetiracetam ist ein Antiepileptikum für Erwachsene und Kinder. Bei Kindern und Säuglingen ab einem Monat ist es zur Zusatzbehandlung partiel-

ler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsie indiziert. Die Dosis wird entsprechend folgenden Tabellen empfohlen.

Dosisempfehlungen für Säuglinge ab einem Alter von sechs Monaten, Kinder und Jugendliche:

Gewicht	Initialdosis: 10 mg/kg zweimal täglich	Maximale Dosis: 30 mg/kg zweimal täglich
6 kg	60 mg (0,6 ml) zweimal täglich	180 mg (1,8 ml) zweimal täglich
10 kg	100 mg (1 ml) zweimal täglich	300 mg (3 ml) zweimal täglich
15 kg	150 mg (1,5 ml) zweimal täglich	450 mg (4,5 ml) zweimal täglich
20 kg	200 mg (2 ml) zweimal täglich	600 mg (6 ml) zweimal täglich
25 kg*	250 mg zweimal täglich	750 mg zweimal täglich
Über 50 kg*	500 mg zweimal täglich	1500 mg zweimal täglich

* Ab 25 kg stehen auch Filmtabletten zur Verfügung

Dosisempfehlungen für Säuglinge ab einem Monat bis unter sechs Monaten:

Gewicht	Initialdosis: 7 mg/kg zweimal täglich	Maximale Dosis: 21 mg/kg zweimal täglich
4 kg	28 mg (0,3 ml) zweimal täglich	84 mg (0,85 ml) zweimal täglich
5 kg	35 mg (0,35 ml) zweimal täglich	105 mg (1,05 ml) zweimal täglich
7 kg	49 mg (0,5 ml) zweimal täglich	147 mg (1,5 ml) zweimal täglich

Bei den 300ml Packungen sind Dosierpipetten mit 0,25ml Skalierungsschritten (entsprechend 25 mg) beigelegt.

Bei der Verabreichung an Kinder unter zehn Kilogramm kann es notwendig sein, eine Dosierhilfe mit entsprechend kleineren Skalierungsschritten zu verwenden. Erläutern Sie den Patienten detailliert, wie sie die Dosierhilfe verwenden sollen.

Infobox

Bei Rückfragen kontaktieren Sie bitte
 BASG/AGES Medizinmarktaufsicht,
 Institut Pharmakovigilanz,
 E-Mail: pharm-vigilanz@ages.at

Wir zahlen Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen!

KARDIOLOGIE – quo vadis 2013?

Bericht von der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kardiologie, 5. bis 8. Juni 2013, Salzburg.

Dr. Hartwig Bailer, MBA Facharzt für Innere Medizin (Kardiologie),
 Stv. Vorsitzender AG „Prävention, Rehabilitation, Sportkardiologie“
 der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

*Unter dem Motto „Herzinsuffizienz: von Prävention zu Intervention“
 lagen die Themenschwerpunkte bei*

- *der Herzinsuffizienz,*
- *dem Diagnoseansatz in der genetischen Risikoevaluierung und*
- *Abstimmung von Präventions- und Behandlungskonzepten bis zu*
- *Defibrillator und Kunstherz.*

Ein enormer Kostenaufwand wird erwartet für Medikamente zur Beeinflussung der Blutgerinnung, neue Technologien für Kunstherz und Schrittmacher, Behandlungskosten für die häufigsten Komplikationen von Implantaten (= den Infektionen) sowie gentechnische Untersuchungen zur Risikoevaluierung des plötzlichen Herztods (SCD).

Im Einzelnen wurden folgende Themenschwerpunkte behandelt:

Diagnostik:

Herzuntersuchungen sollen zur größtmöglichen Wahrheitsfindung einfach und sicher zu befunden sein, zum optimalen Patientennutzen nur kurz dauern, ohne längere Wartezeit sowie schmerzfrei und möglichst wenig invasiv ohne (oder mit nur geringer) Strahlenbelastung sein.

CCT und **MRT** sind auf dem Vormarsch, wenn auch teuer, nicht flächendeckend verfügbar und mit Wartezeiten bis zu 8 Wochen.

Andererseits wird das Netz der **permanenten Akutkoronarversorgung** durch Herzkatheterplätze größer und dichter.

Neue medizintechnische Devices:

Im AKH Wien werden mittlerweile mehr **Kunstherzen** (überwiegend **LVAD** „left ventricle assistance devices“ – Heartware, Heart Mate II) als Spenderherzen transplantiert. Die Betreuung von Kunstherz-Patienten erfordert spezielle Expertise

in der Medizin (keine konventionelle Blutdruck- und Frequenzmessung bei kontinuierlichem Aortenfluss möglich, Medikamentendosierung, OAK, Infektionsbehandlung), Pflege (Driveline-Pflege der extrakorporalen Kunstherzbestandteile nur unter sterilen OP-Bedingungen durch eigens geschultes Personal) und Rehabilitation (derzeit nur im Rehabilitationszentrum Felbring möglich).

Das Indikationsspektrum erweitert sich von der „Brücke zur Transplantation“ bis zur „Heilung“ (etwa einer Myokarditis mit schwerem Verlauf) bis zur „Dauerlösung“ (bei Kontraindikation einer HTX oder patientenseitiger Ablehnung einer solchen).

Resorbierbare Koronarstents (aus Mg, die sich nach 1 Jahr auflösen), großzügige **Loop-Recorder**-Implantationen mit telemetrischer Überwachung (bei ungewissem SCD-Risiko) sowie **sondenlose Schrittmacher-Devices**, die kugelschreiberdrückergroß direkt ins Myokard geschraubt werden, sind zukunftsweisend. Hingegen werden die intra-aortale Ballonpumpe (**IABP**) und die **Ultrafiltration** in der Intensivkardiologie nicht mehr empfohlen.

Neue Diagnose- und Behandlungsstrategien:

- **NOACs** haben ihren festen Stellenwert nach Blutungskomplikationen unter OAK, bei **Vorhofflimmern (AF)** mit cerebroembolischen Folgen (sofortiger Therapiebeginn bei TIA empfohlen), als Ersatz der OAK bei **kryptogenen embolischen Insulten** (Emboliequelle unbekannt, AF nicht gesichert) sowie in **jüngeren Studien** – trotz Off-Label-Use – als Ersatz der OAK in der **Tripeltherapie** mit ASS und Clopidogrel nach akutem Koronarsyndrom und Koronararteriendilatation (**hauptsächlich Dabigatran**).
- **Kardiomyopathien** und „**Chanellopathies**“ (angeborene „Kanalerkrankungen“ mit Arrhythmien wie Long-QT- und Brugada-Syndrom) sind überwiegend **familiär genetisch** bedingt. Zur Differentialdiagnose gegenüber entzündlichen Herzmuskelerkrankungen (mit ganz anderem Behandlungsansatz) wird fast immer eine **Biopsie** gefordert sowie eine **biogenetische Abklärung** (auch der Verwandten ersten Grades). Im Risikofall sind Loop-Recorder oder ein ICD zu implantieren – die betroffene Patientenklasse ist meist jünger als 60 Jahre!
- Bei **paroxysmale AF** sind primär **Ia-Antiarhythmika** (Flecainid, Propafenon, Dronedaron) oder Sotalol (bei Herzinsuffizienz Amiodaron) zu geben. Die besten Dauererfolge mit Sinusrhythmus erhalten gelingen nur durch **Mehrfachkatheterablation**. Eine Dauertherapie mit Antiarrhythmika hat mit einer Nebenwirkungsrate von 25 % zum Teil schwere Beeinträchtigungen (z.B. bei Amiodarone!)
- Besser, effizienter und verträglicher als Hydroxyäthylstärke (**HES**) in der Behandlung des Volumenmangel-Schocks ist immer noch physiologische **NaCl-Lösung!** HES führt zu oft jahrelangem (unerklärlichem!) Juckreiz!
- Die **kardiale Mortalität** kann auch bei **ICD-Trägern** durch gezieltes **Umprogrammieren** gesenkt werden: Erhöhung der Tachykardie-Detektionsfrequenz auf 200/min und Verlängerung des Aktionsintervalls bis zu 60 sec: damit wird der Patient vielleicht bewusstlos, erhält aber weniger „inadäquate Elektroschocks“, was seinen Herzmuskel schont!

Interessant sind auch folgende Meldungen:

- **Doping-Mittel** wie Anabolika, hGH, Amphetamine oder Fat-Burner werden von 70% aller Hobby-Sportler (weltweit 15 Mio. Menschen, € 15 Mrd. Kostenaufwand) konsumiert und führen zu teils irreversiblen bis **letalen Herzschädigungen!**
- Bis zu 43% aller Kinder bekommen von Ihren Eltern Vitamine, Nahrungsergänzungsmittel, Homöopathika und andere Arzneien zur Leistungsförderung (und damit in **Doping-Absicht**) **ohne ärztliche Konsultation** – darunter auch potentiell kardiotoxische Substanzen (z.B. Ephedrin-Nasentropfen, Asthma-Sprays).
- Auch traditionelle Disziplinen, wie die stationäre Herz-Kreislauf-Rehabilitation, bekommen Konkurrenz durch die (in Österreich noch nicht eingeführte) „**Telerehabilitation**“, die von Ärzten und Therapeuten zu Hause durchgeführt wird.

Wir zahlen Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen!

Intravasale Immunglobuline 4 Jahre später

In ÖKOMED 1/2010 wurden die steigende Umsatzentwicklung und die Einsatzgebiete der intravenösen Immunglobuline aufgezeigt und auf den vergleichsweise hohen Preis von Octagam hingewiesen. Eine Stichprobenerhebung hat gezeigt, dass ein hoher Anteil der Verordnungen auf den Off-Label-Einsatz bei Multipler Sklerose fällt.

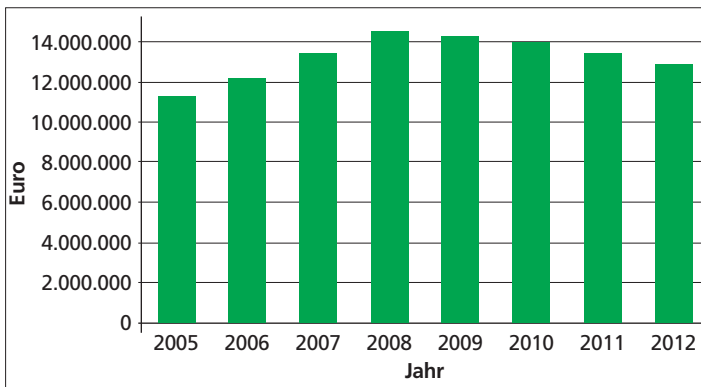
Wie hat sich der Einsatz der IVIG im niedergelassenen Bereich seither entwickelt?

Der Aufwand für IVIG hat 2008 das Maximum erreicht und stagniert seither. Der ehemals teuerste IVIG wurde nach Produktionsproblemen und einer vorübergehenden Nichtverfügbarkeit mit November 2012 zu einem moderateren Preis wieder in den EKO aufgenommen.

Diagramm 1:

Kostenentwicklung der IVIG 2005 bis 2012 auf Basis KVP ohne USt.

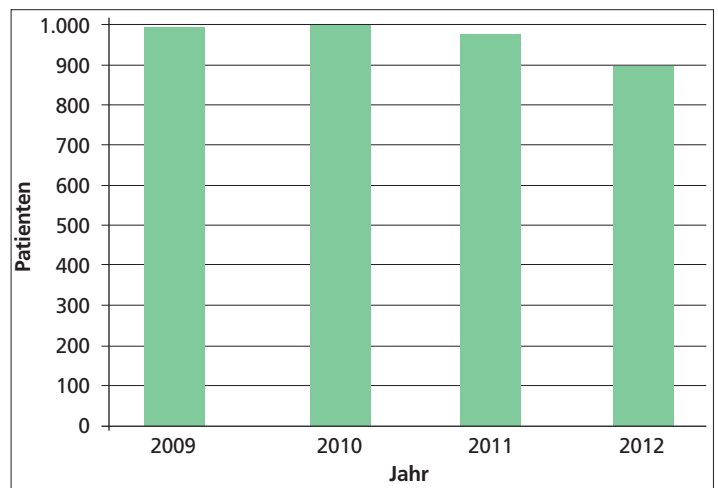
(Datenquelle BIG/Pegasus).



Die Anzahl der mit einem IVIG versorgten Patienten ist 2012 leicht zurückgegangen.

Diagramm 2:

Zeitreihe der mit einem IVIG versorgten Patienten von 6 SV-Trägern.



Eine Erhebung der Diagnose bei einer Stichprobe von 141 Patienten, die 2012 mit einem IVIG behandelt wurden, zeigt den Schwerpunkt unverändert im Off-Label Bereich bei Multipler Sklerose. Vier von fünf Patienten erhalten das IVIG in dieser Indikation, die anderen bei unterschiedlichsten Immundefekterkrankungen.

Botschaften

Das Ökotool des Hauptverbandes weist auf die Vergleichbarkeit der IVIG bei Ersteinstellung hin. Preisunterschiede von bis zu 50 % werden ausgewiesen.

Der Erstattungskodex und das darin enthaltene Ampelsystem haben die Zielsetzung, eine medizinisch und wirtschaftlich sinnvolle Entscheidungshilfe zu geben.

Diese Zielsetzung könnte bei den Immunglobulinen noch effektiver umgesetzt werden.

Publication Bias

„Bad Pharma“ – Ben Goldacre

Es ist eine mehr als alltägliche Situation, wie sie sich ständig in den Ordinationen und Ambulanzen unseres Landes abspielt: Ein Patient kommt mit einer bestimmten Erkrankung – sei es Bluthochdruck, Diabetes oder etwas anderes – zum Arzt seines Vertrauens. Aufgrund der Diagnose hält der Arzt die Verordnung eines Medikaments für notwendig – also stellt er dem Patienten ein Rezept aus. Doch was wird er auf das Rezept schreiben?

Für die meisten Erkrankungen stehen heutzutage verschiedene Wirkstoffe und Präparate zur Auswahl, die prinzipiell als Therapie geeignet sind. Sie unterscheiden sich jedoch üblicherweise zumindest geringfügig in Wirkung und unerwünschten Nebenwirkungen. Der behandelnde Arzt steht daher vor der schwierigen Entscheidung, welches der zur Verfügung stehenden Präparate das für den Patienten geeignetste ist.

Auf welcher Basis treffen Ärzte ihre Verordnungsentscheidungen? Wählt man das Medikament, das man schon im Studium kennengelernt hat? Das neueste, das es auf dem Markt gibt? Das, das einem der Pharmavertreter ans Herz gelegt hat? Das, das die Kollegen aus dem Bezirk am liebsten verschreiben? Oder doch das mit den besten Studien? Idealerweise sollte die Verordnung eines Wirkstoffes sich heutzutage auf Evidence-based-Medicine, also wissenschaftlich fundierte Studien, stützen. Systematische Reviews und Meta-Analysen von Studien sind derzeit die besten Entscheidungshilfen, die zur Verfügung stehen.

Diese Meinung vertritt auch Ben Goldacre, ein englischer Arzt und Schriftsteller, in seinem Buch „Bad Pharma“¹⁾, das 2012 erstmals erschienen ist. Die deutsche Ausgabe wurde unter dem Titel „Die Pharmalüge. Wie Arzneimittelkonzerne Ärzte irreführen und Patienten schädigen“²⁾ veröffentlicht. Darin widmet sich Ben Goldacre in dem ersten, 100 Seiten umfassenden Kapitel mit dem Titel „Missing Data“ einem der Hauptprobleme, mit denen die heutige Evidence-based-Medicine konfrontiert ist. Dies sind die fehlenden Daten beziehungsweise der sogenannte „publication bias“, zu Deutsch Publikationsbias. Dieser ist definiert als ein „systematischer Fehler (Bias) aufgrund einer selektiven Publikationspraxis, bei der Studien mit positiven und signifikanten Ergebnissen eine größere Chance haben, publiziert zu werden als Studien mit negativen und nicht-signifikanten Resultaten.“ (Quelle: <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/publikationsbias>, Zugriff 16. September 2013)

Ben Goldacre schildert in seinem Buch ein persönliches Beispiel dazu, das ihn sehr betroffen gemacht hat. Als Psychiater entschied er sich dafür, einem Patienten, bei dem mehrere Vortherapien keinen Erfolg gezeigt hatten, ein bestimmtes Antidepressivum zu verordnen. Diese Entscheidung traf er auf Basis einer Studie zu dem Medikament, die er ausführlich gelesen hatte und die das Präparat in einem sehr guten Licht erscheinen ließ. Später stellte sich heraus, dass zu dem Antidepressivum nicht nur diese eine Studie durchgeführt worden war, bei der das Präparat sehr gut abgeschnitten hatte, sondern insgesamt sieben Studien. Als ein Forscherteam alle Daten in einer Meta-Analyse auswertete, war das Ergebnis ein völlig anderes: das von Ben Goldacre verordnete Antidepressivum zeigte nicht nur einen schlechteren Behandlungserfolg als andere Antidepressiva, sondern auch mehr unerwünschte Nebenwirkungen. Hätten ihm von vornherein alle Informationen zur Verfügung gestanden, hätte er sich höchstwahrscheinlich nicht für die Verordnung dieses Präparates entschieden.

Dieses Beispiel zeigt, wie problematisch – und manchmal sogar gefährlich für Patienten – es ist, wenn nicht alle Studien, die zu einem Medikament durchgeführt werden, auch bekannt gemacht werden. Laut Ben Goldacre wird nur etwa die Hälfte aller Studien veröffentlicht und bei jenen, die ein negatives Ergebnis zeigen, ist es doppelt so wahrscheinlich, dass sie in der Schublade verschwinden, wie bei denen mit einem positiven Ergebnis. Das bedeutet, dass die wissenschaftliche Basis, auf der medizinische Entscheidungen getroffen werden, auf ziemlich schiefen Beinen steht – üblicherweise zugunsten der Behandlung, die in den jeweiligen Studien beschrieben wird.

Das Problem mit nicht bzw. schwer zugänglichen Daten ist nicht neu und man hat auch schon Lösungsansätze dazu entwickelt. Es wurden Register eingerichtet, bei denen alle geplanten Studien gemeldet und nach Fertigstellung auch veröffentlicht werden sollten. Diese haben, wie in „Bad Pharma“

berichtet, jedoch nicht den erhofften Erfolg gebracht. Das liegt schlicht und einfach daran, dass die Beteiligten sich häufig nicht an diese Regeln halten und dieses Verhalten auch mit keinerlei Sanktionen verbunden ist.

Mittlerweile gibt es auch Initiativen wie die Berliner Erklärung 2012, in der gefordert wird „die Verheimlichung von klinischen Studiendaten zu stoppen“ (Quelle: <http://www.change.org/en-GB/petitions/berliner-erkl%C3%A4rung-2012-an-die-b%C3%BCrgerinnen-und-b%C3%BCrger-in-europa-die-verheimlichung-von-klinischen-studiendaten-stoppen>)

#share, Zugriff 16. September 2013). Dabei handelt es sich um eine Petition, die sich „an die Zivilgesellschaft Europas“ richtet und mehrere Forderungen stellt, deren Umsetzung den freien Zugang zu klinischen Studiendaten sicherstellen soll. Unterstützt wird die Berliner Erklärung 2012 unter anderem von Vertretern der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Berliner Ärztekammer sowie vielen anderen Kollegen aus dem In- und Ausland. Eine ähnliche Initiative gibt es auch im englischsprachigen Raum, nachzulesen unter <http://www.alltrials.net/> (Zugriff 16. September 2013).

Freier Zugang zu allen Studien, die an Menschen durchgeführt wurden – dies ist eine der Forderungen, die Ben Goldacre in seinem Buch wiederholt stellt. Sollte jemand eine Lösung finden, wie sich diese – derzeit noch – Wunschvorstellung verwirklichen lässt, so möge er ihn daran teilhaben lassen, wie Ben Goldacre im Schlusssatz seines Kapitels schreibt. Mit vereinten Ideen, so hofft er, lässt sich der Wunsch vielleicht in die Tat umsetzen.

Literatur

- 1) Goldacre, Ben: Bad Pharma. How drug companies mislead doctors and harm patients (2012), ISBN 978-0007350742
- 2) Goldacre, Ben: Die Pharmalüge. Wie Arzneimittelkonzerne Ärzte irreführen und Patienten schädigen (2013), ISBN 978-3462045772

Protonenpumpenhemmer: Magnesiummangel bei Langzeittherapie

**Autorin: Bettina Schade, Institut Pharmakovigilanz
BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
AGES - Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit, pharm-vigilanz@ages.at**

In den späten 1980ern kam mit den Protonenpumpenhemmer (PPI) eine Substanzklasse auf den Markt, mit der es möglich wurde, die Magensäureproduktion effektiv und dauerhaft zu unterdrücken. Damit stand nicht nur eine wirksame Therapieform säureassoziierter Erkrankungen wie Refluxösophagitis oder peptischen Ulkus, sondern auch eine Präventivmaßnahme für deren Folgeerscheinungen wie der Ulkusblutung zur Verfügung. In Österreich sind mittlerweile eine Reihe von Protonenpumpenhemmern mit unterschiedlichen Wirkstoffen auf dem Markt (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol). Neben den rezeptpflichtigen Präparaten sind auch einige freiverkäufliche Arzneispezialitäten zur (kurzzeitigen) Selbstmedikation verfügbar.

Im Unterschied zur Wirkweise der Antihistaminika, die die Freisetzung von Histamin und die damit verbundene Stimulierung der magensäureproduzierenden Parietalzellen hemmen, zeigen PPIs ein direktes Wirkprinzip. Die Wirkstoffe dieser Substanzklasse setzen durch die irreversible Blockade der H⁺/K⁺-ATPase (oder Protonenpumpe) an der letzten

Stelle der Säureproduktion an. Hierbei werden nur jene Parietalzellen blockiert, die sich gerade im aktiven Zustand befinden. Dies erklärt die Tatsache, dass sich die optimale Wirkung eines PPI bei einmal täglicher Einnahme nach einigen Tagen zeigt, der Effekt jedoch nach Absetzen noch für ca. 24 – 48 Stunden anhält.

PPI & Hypomagnesiämie

Nach Kalium ist Magnesium das am weitesten verbreitete intrazelluläre Ion, es wird hauptsächlich über das Ileum resorbiert und zu 5 % über die Nieren ausgeschieden. Normale Plasmaspiegel liegen zwischen 1,8 und 3,0 mg/dl. Klinische Symptome einer Hypomagnesiämie treten bei Plasmaspiegeln unter 1,5 mg/dl auf.

Über das Spontanmeldewesen wurden in einigen europäischen Mitgliedstaaten Fälle von schwerer Hypomagnesiämie bei Patienten bekannt, die über einen längeren Zeitraum (ab drei Monaten, in den meisten Fällen länger als ein Jahr) unter Therapie mit PPI standen. Dabei traten sowohl neurologische (z. B. Tetanie, konvulsive Krisen) als auch kardiologische (z. B. ventrikuläre Tachykardien infolge von Hypokalziämie) Symptome auf, die in einigen Fällen das Absetzen des PPIs sowie die Verabreichung von Kalzium-Glukonat erforderlich machten.

Der Pathomechanismus der PPI-induzierten Hypomagnesiämie ist bislang noch unbekannt, mehrere Hypothesen sind derzeit in Diskussion. So könnte die durch PPI bewirkte Hypochlorhydrie generell eine Veränderung in der Absorption von Mineralstoffen, die einen niedrigen pH-Wert erfordert, bewirken. Darüber hinaus wäre denkbar, dass PPI Ein-

fluss auf die aktiven und passiven Transportmechanismen nehmen, die in die Absorption von Magnesium im Dünndarm involviert sind. Auch eine genetische Prädisposition mit Veränderungen der Expression von Transmembranproteinen wie TSPM6, die dem Magnesiumtransport dienen, ist nicht auszuschließen. Eine weitere Theorie besagt, dass eine gleichzeitige Infektion mit *Giardia Lamblia* eine Ursache darstellen könnte¹⁾.

Die vorgenannten Erscheinungen werden zwar nur vereinzelt beobachtet, können jedoch schleichend beginnen und leicht übersehen werden, theoretisch insbesondere dann, wenn bereits eine – unter Umständen länger als laut Indikation vorgesehene – Selbsttherapie mit rezeptfreien Präparaten durchgeführt wurde. Für Patienten, bei denen eine länger dauernde PPI-Therapie erwartet wird sowie für Patienten mit begleitender Digoxin-Therapie oder einer Co-Medikation, die den Magnesiumspiegel senkt (z. B. Diuretika), wird daher empfohlen, den Magnesiumspiegel vor Beginn der Therapie zu bestimmen und gegebenenfalls periodisch zu kontrollieren.

Weitere wichtige Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise finden sich in den Fach- und Gebrauchsinformationen unter <http://www.basg.gv.at/> (Arzneispezialitätenregister).

Zusammenfassung

- **Bei Langzeittherapie mit PPI wurden Fälle von z. T. Hypomagnesiämie beobachtet.**
- **Die Symptomatik zeigte sich nach 3-monatiger Therapie, in den meisten Fällen jedoch nach einer Einnahmedauer von mehr als einem Jahr und zwar nach Absetzen des PPI und Magnesiumersatz reversibel.**
- **Die Symptomatik tritt nur vereinzelt auf, kann aber (z. B. bei vorangegangener Selbstmedikation längerer Dauer) leicht übersehen werden.**
- **Bei länger dauernder PPI-Therapie, Einnahme von Digoxin oder Co-Medikation mit magnesiumsenkender Wirkung werden Kontrollen des Magnesiumspiegels vor und gegebenenfalls auch während der Therapie empfohlen.**

Literatur

- 1) Francois M et al. Chronic use of proton-pump inhibitors associated with giardiasis: A rare cause of hypomagnesemic hypoparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2008; 69(5): 446-8. Epub 2008 Jul 9.

Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz:

Medieninhaber: Tiroler Gebietskrankenkasse, Klara-Pölt-Weg 2, 6020 Innsbruck, vertreten durch ihre gesetzlichen bzw. satzungsmäßigen Organe.

Erklärung über die grundlegende Richtung:

Arzt-Info der Tiroler Gebietskrankenkasse in Kooperation mit der Ärztekammer für Tirol.

Eigentümer, Herausgeber und Verleger:

Tiroler Gebietskrankenkasse. Für den Inhalt verantwortlich: Dir. Dr. Arno Melitopoulos.

Fachredaktion: Redaktionskomitee im Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger; CA-Stv. Dr. Norbert Thiemann, TGKK.

Redaktionelle Gestaltung:

TGKK-Öffentlichkeitsarbeit.

Grafische Konzeption, Satz und Layout:

Flashpoint-Design, Breitweg 29, 6067 Absam, Tel. 0699-107 58 618.

Druck: Raggl Digital Graphic + Print GmbH, Rossauggasse 1, 6020 Innsbruck, Tel. 3432 52

Österreichische Post AG
 Info.Mail Entgelt bezahlt