



Im Blickpunkt

Information für Vertragspartner

Therapieadhärenz
Vit D, Arzneimittel-Nebenwirkungen

Inhalt

Vorwort	Seite 3
Adhärenz als Schlüssel zum Therapieerfolg	Seite 4
NOACs/DOACs - neue/direkte orale Antikoagulantien: Nachtrag	Seite 7
Vitamin D	Seite 10
Herz auf Reisen	Seite 12
Meldung von Arzneimittel-Nebenwirkungen	Seite 14
GCSF – vergleichende Analyse	Seite 16

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,

die optimale Therapieform bleibt wirkungslos, wenn sie vom Patienten nicht umgesetzt wird. Besonders unerfreulich ist es, wenn diese mit einem hohen finanziellen Einsatz der Krankenversicherung verbunden ist. Der erste Beitrag befasst sich mit diesem Thema.

Nach dem sonnigen Sommer werden die Vitamin D Bestimmungen wieder häufiger in der Abrechnung aufscheinen. Die SV-Träger sehen die Entwicklung kritisch.

Eine Übersicht zu den kardialen Problemen bei Fernreisen und eine Info zu den Meldungen von Arzneimittel-Nebenwirkungen beim BASG runden die aktuelle Ausgabe der Vertragspartnerinfo ab.

Auch ein Ergebnis der Versorgungsforschung wird präsentiert: GCSF in der Realversorgung.

Freundliche Grüße
Berthold Reichardt

Adhärenz als Schlüssel zum Therapieerfolg

Unter Adhärenz (von engl. adherence Einhalten, Befolgen) versteht man laut WHO-Definition das Ausmaß, in dem das Verhalten einer Person mit vereinbarten Empfehlungen eines Arztes (oder anderer Gesundheitsdienstleister) in Bezug auf Medikamenteneinnahme, Einhaltung einer Diät und/oder Lebensstiländerungen übereinstimmt [1].

In der Therapie chronischer Erkrankungen ist eine gute Adhärenz in vielen Fällen mit dem Therapieerfolg verknüpft. In einer Meta-Analyse von Simpson et al. [2] konnte ein Zusammenhang zwischen der Adhärenz einer Arzneimitteltherapie und einer Senkung der Mortalität für verschiedene chronische Krankheitsfelder gezeigt werden.

Interessanterweise war dabei die Sterblichkeit sowohl für Verum- als auch für Placebo-Einnahme verringert (Odds-Ratio 0,55 [0,49 bis 0,62] bzw. Odds-Ratio 0,56 [0,43 bis 0,74]).

Die Autoren der Studie führen diesen sogenannten Healthy-Adherer-Effekt auf ein allgemein verbessertes Gesundheitsbewusstsein und entsprechendes Verhalten zurück.

Non-Adhärenz hingegen bezeichnet eine ungenügende Adhärenz. Arten von Non-Adhärenz sind vielseitig. Es kann vorkommen, dass Patienten den Zeitpunkt einer Einnahme eigenmächtig variieren. Manchmal wird die Einnahme vergessen und eventuell später nachgeholt. Nicht selten findet man Patienten, die sich eigenmächtig arzneimittelfreie Tage gönnen, z.B. am Wochenende. Patienten ändern auch oft die Dosierung ihrer Medikation, ohne dies mit dem Arzt besprochen zu haben.

Ein häufig anzutreffendes Phänomen ist, dass die Adhärenz kurz nach und kurz vor einem Arztbesuch am besten ist und dazwischen absinkt. Dieser Effekt wird auch Weißkittel-Adhärenz genannt [3].

Absichtliche Non-Adhärenz tritt auf, wenn Patienten sich bewusst gegen eine Therapie entscheiden. Als häufigste Gründe werden dafür angegeben [3; 4]:

- die individuelle Einschätzung der Schwere der zugrundeliegenden Krankheit
- das wahrgenommene Verhältnis von Risiko (Nebenwirkungen, Abhängigkeitspotenzial), Vorteilen und Notwendigkeit einer Therapie
- das Verhältnis zwischen Arzt und Patient
- psychische und mentale Beeinträchtigungen (z.B. Schizophrenie oder Persönlichkeitsstörungen)
- finanzielle Einschränkungen
- Behandlung einer asymptomatischen Krankheit
- Auftreten von Nebenwirkungen
- Komplexität des Therapieregimens (z.B. Polypharmazie)

Von unabsichtlicher Non-Adhärenz spricht man, wenn die Adhärenz ausbleibt, obwohl Patienten die Therapie eigentlich absprachekonform durchführen möchte.

Dies ist z.B. der Fall bei [3; 5]:

- nicht oder falsch verstandenen Handlungsanweisungen (z.B. Dosierungen)
- Problemen mit der Handhabung von Applikationssystemen (z.B. Pens, Inhalationsgeräte) oder Verpackungsmaterial
- kognitiven Einschränkungen (z.B. Demenz)
- Problemen mit der Verfügbarkeit von Arzneimitteln (z.B. Lieferengpässe)

Um die Adhärenz zu steigern, können folgende Aspekte von Interesse sein.

Es sei dazu erwähnt, dass es kein Patentrezept gibt, sondern dass für jeden Patienten individuell herausgefunden werden muss, welche Maßnahmen zu einer hohen Adhärenz führen.

1. Aufklärung

Damit Patienten in der Lage sind, in die Entscheidungen, die ihre Behandlung betreffen, eingebunden werden zu können, müssen sie Zugang zu allen relevanten Informationen erhalten. Dazu gehört nicht nur eine Aufklärung über die Krankheit wie deren zugrundeliegende Mechanismen, kurzfristige und langfristige Auswirkungen einer Nichtbehandlung oder weitere mögliche Komplikationen, sondern auch eine Information über mögliche Therapien, deren konkrete Ausgestaltung, Erfolgsaussichten, Limitationen und Risiken. Dabei ist darauf zu achten, dass die Informationen in einer für die entsprechende Person leicht verständlichen Art und Weise vermittelt werden.

2. Entscheidung gemeinsam mit den Patienten

Kernelement zur Verbesserung der Adhärenz ist die Einbeziehung des Patienten in die konkrete Ausgestaltung der Therapie. Dabei sollte das gewünschte Ausmaß der Einbeziehung zunächst ermittelt werden und ein entsprechendes Mitbestimmungsrecht eingeräumt werden. Dies kann allerdings auch bedeuten, dass sich ein Patient abweichend vom ärztlichen Rat für oder gegen eine bestimmte Therapie entscheiden.

Es ist durchaus möglich, dass eine abweichende Einschätzung zwischen Arzt und Patient bezüglich der Abwägung von Vor- und Nachteilen einer Therapie bestehen.

Dies sollte von dem Arzt unter der Voraussetzung akzeptiert werden, dass die betreffende Person ihre Entscheidung mit ausreichendem Wissen gefällt hat. [6]

3. Berücksichtigung patientenindividueller Aspekte

Dies beinhaltet einerseits die Auswahl einer entsprechenden Kommunikationsstrategie, um zu gewährleisten, dass die übermittelten Inhalte auch richtig und verständlich bei dem Patienten ankommen. Dies kann z.B. bedeuten, dass Piktogramme oder Symbole zur Verdeutlichung von Sachverhalten eingesetzt werden oder dass auf eine große Schrift bei Texten für Personen mit eingeschränktem Sehvermögen zurückgegriffen wird. Bei sprachlichen Hindernissen könnten Texte in der Muttersprache zum Einsatz

kommen oder Verwandte oder sonstige Vertrauenspersonen könnten als Übersetzer fungieren. [6]

Der andere patientenindividuelle Aspekt betrifft die Auswahl der Therapie. Es sollte bereits vorher abgeklärt sein, ob der Patient in der Lage ist, die getroffenen Entscheidungen auch tatsächlich im gewünschten Sinne umzusetzen.

Z.B. können eine mangelnde Feinmotorik oder ein zu geringer Inspirationsfluss dafür sorgen, dass bestimmte Inhalations-Devices von vornherein ungeeignet sind.

4. Vermeidung komplexer Behandlungsregimes

Je mehr Arzneimittel eingenommen werden müssen, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass Non-Adhärenz auftritt [7]. Es erscheint logisch, dass mit steigender Anzahl der Tabletten und Einnahmezeitpunkte die Möglichkeit von „vergessenen“ Dosen ebenfalls steigt. Daher sollten, wenn möglich, Kombinationspräparate eingesetzt werden und die Einnahmezeitpunkte verschiedener Arzneimittel zusammengelegt werden, soweit dies medizinisch sinnvoll ist.

5. Reevaluierung und Anpassung der Therapie

Nach Beginn einer Therapie gibt es verschiedene Szenarien, die eine Anpassung der Behandlung erfordern, z.B.:

- Veränderung von Symptomen
- Auftreten von therapielimitierenden Neben- oder Wechselwirkungen
- veränderte Einschätzung durch den Patienten bezüglich der Erkrankung
- Probleme des Patienten mit dem Behandlungsregime
- Probleme des Patienten in der Handhabung von Arzneimitteln

Daher ist es sinnvoll, in regelmäßigen Abständen gezielt nachzufragen, wie die Person mit ihrer Medikation zurechtkommt, ob das Gefühl besteht, dass die Behandlung den gewünschten Erfolg bringt oder ob es Bereiche gibt, die der Patient für optimierbar hält. Dadurch kommt auch oftmals ein Gespräch in Gang, in dem von ärztlicher Seite viele wichtige Details

erfahren werden können. Andererseits fühlen sich Patienten so auch besser in die Therapie eingebunden, weil die Möglichkeit besteht, Feedback zu geben und sie so das Gefühl bekommen, ernst genommen zu werden [6].

Quellen

1. World Health Organization (WHO): Adherence to Long-Term Therapies (2003).
2. Simpson, S. H., Eurich, D. T., Majumdar, S. R. et al.: A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *British Medical Journal* 333(7557):15 (2006).
3. Osterberg, L. und Blaschke, T.: Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine* 353(5):487–97 (2005).
4. Clifford, S., Barber, N. und Horne, R.: Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: Application of the Necessity-Concerns Framework. *Journal of Psychosomatic Research* 64(1):41–46 (2008).
5. Balkrishnan, R.: Predictors of medication adherence in the elderly. *Clinical Therapeutics* 20(4):764–71 (1998).
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence (28.01.2009).
7. Barat, I., Andreasen, F. und Damsgaard, E. M.: Drug therapy in the elderly: What doctors believe and patients actually do. *British Journal of Clinical Pharmacology* 51(6): 615–22 (2001).

Checkliste Adhärenzsteigerung

- | | | |
|---|--|-------------------------------------|
| 1 | Aufklärung | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 2 | Entscheidung gemeinsam mit Patientin/Patient | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 2 | Berücksichtigung patientenindividueller Aspekte | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 4 | Vermeidung komplexer Behandlungsregimes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 5 | Reevaluierung und Anpassung der Therapie | <input checked="" type="checkbox"/> |

NOACs/DOACs - neue/direkte orale Antikoagulantien

Da im Artikel der letzten Ausgabe zu den NOACs (Im Blickpunkt 2/2017) einige Angaben zu Lixiana nicht mit der Fachinformation übereinstimmen, begehrt der Anbieter folgende Ergänzung:

„Edoxaban (Lixiana®) ist das vierte, rezent zugelassene und in den Erstattungskodex aufgenommene NOAC/DOAC. Seine orale Bioverfügbarkeit liegt bei 62 % (Matushima et al., 2011), die Halbwertszeit beträgt 10 – 14 Stunden (Zahir et al 2015). Einer der Vorteile von Edoxaban liegt darin, dass die maximale Plasmakonzentration innerhalb von 1 – 2 Stunden erreicht wird. (Zahir et al. 2012). Nur ein geringer Anteil (< 10 %) von Edoxaban wird durch Konjugation oder Oxidation durch CYP450-Enzyme (CYP3A4/5) verstoffwechselt (Bathala et al. 2012). 35 % der verabreichten Edoxaban-Dosis bzw. 50 % der absorbierten Dosis werden renal ausgeschieden (Matsushima et al. 2013; Bathala et al. 2012).

Bei Patienten mit einem oder mehreren Dosisreduktionskriterien sollte eine Dosis von 30 mg Edoxaban einmal täglich gegeben werden. Die Dosisreduktionskriterien sind: moderate bis schwere Nierenfunktionseinschränkung (CrCL 15 – 50 ml/min), geringes Körpergewicht (\leq 60 kg), zeitgleiche Gabe von (P-gp)-Inhibitoren (Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol), welche bereits bei ca. 30 % der Patienten in der Zulassungsstudie so angewandt wurden. (LIXIANA® Fachinformation Stand August 2016, Giugliano et al. 2013).“

Unverändert ist Lixiana mit dem Wirkstoff Edoxaban das für die SV-Träger kostengünstigste NOAK.

Vitamin D

In den letzten Jahren hat das Interesse an Vitamin D stark zugenommen. Dabei wurden Vitamin D eine Vielzahl von Wirkungen zugeschrieben; teilweise kann man als Verbraucher den Eindruck gewinnen, ein hoher Vitamin-D-Spiegel sei ein Allheilmittel und regelmäßige Spiegelbestimmungen und Vitamin-D-Supplementierung allein könnten ein langes und gesundes Leben garantieren. Wie so oft steckt in den Aussagen ein wahrer Kern, aber leider ist auch nicht alles, was in der Laienpresse über Vitamin D zu lesen ist, für bare Münze zu nehmen.

Aus diesem Grund geben wir an dieser Stelle einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zu Vitamin D und stellen aktuelle Empfehlungen und Leitlinien zu diesem Themenkreis vor.

Vitamin D ist gar kein Vitamin!

Strenggenommen handelt es sich bei Vitamin D gar nicht um ein Vitamin. Vitamine sind per Definition Stoffe, die der menschliche Körper nicht selbst produzieren kann und die deshalb aus externen Quellen zugeführt werden müssen. Für Vitamin D gibt es allerdings die Möglichkeit einer endogenen Produktion.

Und zwar wird in der Haut unter dem Einfluss von UVB-Strahlung 7-Dehydrocholesterol zu Cholecalciferol (Vitamin D3) umgewandelt. Dies setzt allerdings eine gewisse UVB-Strahlungsintensität voraus, die in Mitteleuropa lediglich in der Zeit von März bis September und auch nur in den Mittagsstunden gegeben ist. In den Wintermonaten ist eine endogene Vitamin-D-Produktion praktisch nicht möglich. Auch die Anwendung von Sonnencremes (bereits ab Lichtschutzfaktor 8), die Bedeckung der Haut mit Kleidung und das überwiegende Aufhalten in geschlossenen Räumen führen zu einer stark verminderten Vitamin-D-Produktion in der Haut. [1]

Neben der endogenen Produktion von Vitamin D spielt die Aufnahme mit der Nahrung eine untergeordnete Rolle. Es gibt nur wenige Lebensmittel, die einen nennenswerten Vitamin-D-Anteil besitzen. Dazu gehören Fische mit einem hohen Fettanteil (z.B. Makrele, Aal, Lachs), Innereien, Eier, Milchprodukte oder Speisepilze wie Champignon (siehe Tabelle 1). Eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D mit der Nahrung als ausschließliche Quelle ist schwierig bis unmöglich.

Lebensmittel	Gehalt/100 g
Matjeshering	1.080 IE
Lachs	640 IE
Avocado	137 IE
Hühnerei	116 IE
Champignons	76 IE
Rinderleber	68 IE

Tabelle 1:
Vitamin-D-Gehalt ausgewählter Lebensmittel

Was passiert mit Vitamin D im Körper?

Cholecalciferol (Vitamin D3) bzw. das gleich wirksame Ergocalciferol (Vitamin D2), das z.B. in Pilzen vorkommt, sind fettlösliche Moleküle. Sie werden teilweise im Fettgewebe gespeichert und bei Bedarf an den Blutkreislauf abgegeben. Durch enzymatische Umwandlung in der Leber zu 25-Hydroxy-Vitamin D (Calcidiol) entsteht die hauptsächlich zirkulierende Form, die eine Halbwertszeit von 15-19 Tagen aufweist und auch bei der Spiegelbestimmung herangezogen wird. Die biologische Aktivität dieser Form ist gering, sie stellt vielmehr eine schnell verfügbare Speicherform dar. Die letztlich aktive Form entsteht hauptsächlich durch enzymatische Aktivierung in der Niere zum 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Calcitriol). Die Enzymaktivität wird

dabei durch die Spiegel von Parathormon und Calcium im Blut gesteuert. Die Halbwertszeit von Calcitriol beträgt nur ca. 3-6 Stunden.

Der Abbau von Calcitriol zur inaktiven Calcitroinsäure erfolgt ebenfalls enzymatisch, die Sekretion erfolgt über die Galle. [1]

Wieviel Vitamin D braucht der Mensch?

Die Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE) und die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) geben leicht unterschiedliche Empfehlungen für die Vitamin-D-Versorgung ab: Beide empfehlen für Kinder unter einem Jahr eine tägliche Menge von 10 µg (400 IE). Für Kinder ab einem Jahr, Jugendliche und Erwachsene lautet die Empfehlung der ÖGE 20 µg (800 IE) pro Tag und die der EFSA 15 µg (600 IE) pro Tag. [2; 3] Durch die Nahrung können langfristig lediglich rund 2-3 µg (80-120 IE) täglich abgedeckt werden. Endogen könnten pro Tag bis zu 20.000 IE Vitamin D produziert werden, sodass durch eine hohe Produktion im Sommer ein gewisses Depot für den Winter geschaffen wird (Speicherung im Fettgewebe). Aufgrund der erwähnten Lifestyle-Umstände (Sonnenschutz, überwiegende Abdeckung der Haut durch Kleidung, hauptsächlich Aufenthalt in geschlossenen Räumen) ist die Möglichkeit sich im Sommer ein Depot für den Winter anzulegen aber häufig eingeschränkt.

Vitamin D spielt eine wichtige Rolle im Calcium- und Phosphathaushalt

Calcitriol hat im Körper vielfältige Wirkungen. Die Hauptfunktionen bestehen dabei in der Regulation des Calcium- und Phosphathaushalts. Calcitriol fungiert als Hauptstimulus für die Calcium- und Phosphatabsorption aus dem Darm. Gleichzeitig unterstützt es die Bildung von Osteoklasten und treibt so das Knochenremodeling voran. Dies führt zu gleichmäßig hohen Calcium- und Phosphatspiegeln, die wiederum zum Einbau in die Knochensubstanz zur Verfügung stehen. Die Mechanismen des Knochenremodelings sind dabei fein reguliert: niedrige Spiegel von Calcium und Phosphat fördern die Umwandlung von Calcidiol in das aktive Calcitriol. Ebenfalls fördernd wirkt sich ein hoher Parathormonspiegel aus, während ein

hoher Calcitriol-Spiegel eine negative Rückkopplung auf die Calcitriol-Synthese selbst und eine Hemmung der Parathormon-Sekretion nach sich zieht. Die Hauptaufgaben des Parathormons liegen in der Erhöhung der Calcium-Konzentration vor allem durch osteolytischen Abbau von Knochensubstanz durch Unterstützung der Osteoklastenaktivität sowie einer erhöhten Phosphatausscheidung. Das heißt, ein stabiler Calcitriol-Spiegel hält Parathormon in Schach und kann so einen übermäßigen Abbau von Knochenmasse verhindern.[1]

Wie sieht eine optimale Vitamin-D-Versorgung aus?

Der vorgestellte Regelmechanismus läuft sowohl bei extremem Mangel als auch bei einem starken Überangebot von Calcitriol aus dem Ruder. Zu wenig Calcitriol führt zu einem sekundären Hyperparathyroidismus, mit der Folge, dass es zu einem verstärkten Abbau von Knochenmasse kommt. Bei länger andauernden Mangelzuständen kommt es zum klinischen Bild der Rachitis bei Kindern bzw. zur Osteomalazie. Weitere Symptome eines Vitamin-D-Mangels sind Müdigkeit, verlangsamtes Denken, Muskelschwäche, Knie- und Rückenschmerzen, Schlafstörungen und erhöhte Infektanfälligkeit. Aber auch zu viel Vitamin D kann schaden: die Aufnahme von Calcium und Phosphat aus dem Darm ist überaktiviert. Es kommt zu einer Hypercalciämie und Hypercalciurie. Durch die gleichzeitige Unterdrückung der Parathormon-Aktivität kommt es zu einem sekundären Hypoparathyroidismus, der letztlich dazu führt, dass das Löslichkeitsprodukt von Calciumphosphat überschritten wird und sich Calciumablagerungen in Organen (z.B. der Niere) bilden können. Interessanterweise sind auch bei einer Überdosierung mit Vitamin D osteoporotische Veränderungen möglich, da dann die Rate der Calciumresorption aus dem Knochen die Rate des Calciumeinbaus in die Knochen übersteigt. [1; 4]

Es gilt also, sowohl eine Über- als auch eine Unterversorgung auszuschließen. Abbildung 1 zeigt international anerkannte Grenzwerte für die Vitamin-D-Versorgung. Vor allem ist zu beachten, dass zwei unterschiedliche Einheiten

(ng/ml bzw. nmol/l) verwendet werden. Werte, die ohne Einheit angegeben werden (z.B. auf verkürzten Befunden), sollten daher besonders kritisch betrachtet werden.

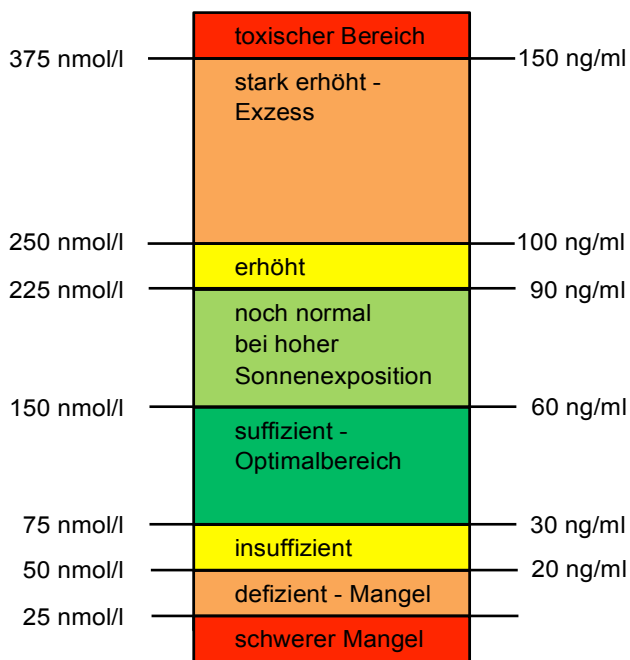


Abbildung 1: Grenzwerte zur Vitamin-D-Versorgung anhand des Calcidiol-Levels. [1; 5]

Auch jenseits der Osteoporose-Prophylaxe hat Vitamin D positive Effekte

Unstrittig sind die positiven Eigenschaften von Vitamin D auf das muskulo-skeletale System: Neben einem verringerten Osteoporose-Risiko sorgt eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D auch für eine verringerte Sturzgefahr, dies vor allem bedingt durch eine Normalisierung der Muskelfunktion, die bei Vitamin-D-Mangel nur suboptimal funktioniert.

Weiterhin ist ein stärkender Einfluss auf das Immunsystem belegt und es gibt Hinweise auf positive Effekte bei Diabetes, der Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse, neurologischen Erkrankungen sowie bei Krebs, allerdings ist die Datenlage auf diesen Gebieten noch relativ dünn.

Zahlreiche Studien laufen aber bereits oder sind in Planung.[4]

Vitamin-D-Bestimmungen: teuer und meist unnötig

Anders als in der Laienpresse oft dargestellt, ist sich die Mehrheit der Experten darüber einig, dass eine regelmäßige und breite Durchtestung des Vitamin-D-Spiegels in der Bevölkerung nicht nötig ist. Aktuelle Untersuchungen aus verschiedenen europäischen Ländern zeigen, dass bis zu 70 % der untersuchten Personen in Wintermonaten unter Vitamin-D-Mangel litten [6]. Der Grund dafür ist klar: Aufgrund der verhinderten endogenen Produktion in den Herbst- und Wintermonaten und einer nur minimalen Aufnahme über die Nahrung ist eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D in Mitteleuropa in den meisten Fällen ausgeschlossen. Ausnahmen bilden Personen, die im Sommer ein ausreichend hohes Reservoir erworben haben oder die sich Vitamin-D-reich ernähren. Eine Supplementierung - zumindest in den Wintermonaten - ist daher prinzipiell immer angezeigt. Und zwar auch ohne den konkreten Vitamin-D-Status einer Person zu kennen. Die oftmals angeführte Angst vor der Toxizität von Vitamin D kann nicht als Argument für standardmäßige Vitamin-D-Bestimmung dienen: Mit üblichen Dosen von 800 oder 1.000 IE pro Tag sind Vergiftungen nicht möglich. Die EFSA hält sogar Tagesdosen von bis zu 10.000 IE auch längerfristig für sicher [7].

Eine Vitamin-D-Bestimmung ist nur in seltenen Fällen indiziert und die medizinische Notwendigkeit sollte daher stets kritisch hinterfragt werden.

Quellen

1. Holick, M. F.: Vitamin D deficiency. The New England Journal of Medicine 357(3):266–81 (2007).
2. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): Dietary reference values for vitamin D. EFSA Journal 14(10):e04547 (2016).
3. Österreichische Gesellschaft für Ernährung: Empfehlungen zu Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen, abrufbar unter <http://www.oege.at>.
4. Amreim, K.: Vitamin-D-Mangel. UNI-MED Verlag AG. Bremen (2015).

5. Bischoff-Ferrari, H. A., Rosemann, T., Grob, D. et al.: Vitamin-D-Supplementation in der Praxis. *Swiss Medical Forum* 14(50):949–53 (2014).
6. Cashman, K. D., Dowling, K. G., Skrabakova, Z. et al.: Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American Journal of Clinical Nutrition* 103(4):1033–44 (2016).
7. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA Journal* 10(7):2813 (2012).

„Herz auf Reisen“

Bei der Jahrestagung der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft vom 07.06. bis 10.06.2017 in Salzburg wurden diesem Themenkreis mehrere Vorträge gewidmet, die interessantesten Erkenntnisse und Neuigkeiten daraus werden hier kurz wiedergegeben.

Flugreisen

Flüge sind bei einem medizinisch wohl vorbereiteten angepassten Transportmanagement selbst für Schwerkranke eine sichere Transportoption. Zu beachten ist, dass die Druckverhältnisse bei einer Flughöhe von 10.000 m dem Luftdruck in 2.500 m Seehöhe mit einer Sauerstoffsättigung(SpO₂) von 90 % entsprechen.

Die Sauerstoffzufuhr über die Bordmaske ist auf 1 – 4 l/min beschränkt, womit so manche respiratorische Insuffizienz nicht mehr ausreichend oxygeniert werden kann.

Ob ein Defibrillator („aed“= automatischer externer Defibrillator, „defi“ bedeutet in der Fliegersprache „kaputt“) mitgeführt wird, bestimmt jede Fluglinie selbst, das Bordpersonal ist in dessen Bedienung (es sind ausschließlich unmanipulierbare „Halbautomaten“ in Verwendung) geschult. Statistisch gesehen ist bei 48 % aller Flüge ein Arzt an Bord.

Internationale Studien von 12.000 zu Patienten gewordenen Flugpassagieren haben ergeben:

- 89 % aller medizinischen Zwischenfälle sind banal und lösen sich mit geringem Aufwand von selbst
- 37 % der Ereignisse sind Synkopen unterschiedlicher Genese (meist durch Angst, Hyperventilation, Dehydratation, Intoxikation – selten kardial)
- 17 % sind Dyspnoe Attacken
- 25 % der Ereignisse sind koronar assoziiert bei meist bekannter koronarer Herzerkrankung (KHK)

- die Exitusrate betrug bei den untersuchten Fällen 0,3 %

Auch bei optimiert sortiertem Notfallsequipment und routinierten Akutmediziner an Bord ist eine Intubation mit Sedierung schon aus Platzgründen äußerst schwierig, erforderliche anhaltende Reanimationsmaßnahmen müssen beim Landemanöver unterbrochen werden.

Für die **Flugtauglichkeit** von **Herzkranken** sind neben der grundsätzlichen Voraussetzung der klinischen Stabilität unter Medikation folgende **zeitliche Mindestabstände** zu Ereignissen einzuhalten:

- 3 Tage nach Koronardilatation bzw. Stentimplantation
- 2 – 3 Wochen nach aortokoronarer Bypass- und Klappen-Operation
- 10 Tage nach unkompliziertem Myokardinfarkt
- 8 – 12 Wochen nach komplikativem Infarkt
- keine zeitlichen Einschränkungen nach erfolgter Schrittmacher- und ICD-Implantation

Tauchmedizin

Durch das vollständige Eintauchen unter Wasser kommt es zu einer Blutumverteilung mit zusätzlich 700 ml Blutvolumen in den thorakalen Gefäßen: damit steigen der pulmonalarterielle (PAP) und periphere Blutdruck (RR) deutlich an, Arrhythmien werden begünstigt.

Über 80 % aller **medizinischen Tauchzwischenfälle** resultieren aus (meist adaptiven) Problemen im Herz-Kreislaufsystem.

Tauchanfänger ab dem 40. Lebensjahr sollten zuvor unbedingt ergometriert werden und eine Belastbarkeit von über 2 Watt/kg Körpergewicht aufweisen. Ein deutlich erhöhtes Risiko haben Taucher ab dem 60. Lebensjahr mit KHK, Hypertonie oder Aortenstenose. **Kontraindika-**

tionen sind hämodynamisch relevante Rechts-herzerkrankungen, Vitien, Kardiomyopathien sowie ICD-Implantation. Angeborene Rechts-Links Shunts (Vorhofseptumdefekt, offenes Foramen ovale) begünstigen Dekompressionskrankheit und Gasembolien, bei Berufstauchern sind sie zu verschließen.

Höhenmedizin

Bei gewohnheitsmäßigem Aufenthalt in tieferen Regionen nimmt die **Leistungsfähigkeit** bereits ab 1.500 m Seehöhe ab, über 2.500 m kommt es zu einer dauerhaften **Aktivierung** des Sympathikus mit RR- und Frequenzanstieg und zusätzlich Dehydratation, ab 3.000 m steigt der PAP signifikant an, ab 4.000 m kann auch bei völlig Gesunden eine akute Höhenkrankheit bis zum Lungenödem auftreten.

Wichtig ist daher eine langsame längere leistungsbezogene **Höhenanpassung**; von Trekking Kurzurlauben in Hochalpinregionen ist generell abzuraten.

Herzranke können sich bei entsprechender Anpassung ihrer Belastung **bis 2.500 m** gefahrlos aufhalten. Bei **Betablockern** ist zu beachten, dass sie nicht nur die physiologische Sympaticusaktivierung blockieren, was mit zunehmender Höhe umso wirksamer wird, sondern durch ihren vasokonstriktiven Effekt Erfrierungen an den Akren begünstigen.

Infektionen des Herzens

Der weltweit häufigste Endokarditis Keim ist der **Staphylococcus aureus**, das Erkrankungsrisiko einer **bakteriellen Endokarditis** ist auch in den Tropen und Dritten Welt Ländern gering. Unerlässlich bei allen Fieberepisoden nach Fernreisen ist eine genaue Abklärung mit Blutkulturen. Auch wenn diese wiederholt negativ ausfallen, gibt es eine Reihe seltener **nicht-bakterieller Infektionen** des Herzens, an die zu denken ist: Myokarditis durch Leptospiren, Chagas Kardiomyopathie, Malaria mit diffusen endokardialen Thromben, Echinococcus Zysten, Endokarditis durch Bartonella und Brucellose.

Aufenthalte in der Höhe und unter Wasser erfordern eine erhöhte Adaptionleistung des Herz-Kreislaufsystems, deshalb sind eine Vortestung bei Risikokonstellation und entsprechend restriktive Verhaltensmaßnahmen bei Herzkranken stets angezeigt.

Meldung von Arzneimittel-Nebenwirkungen

Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) veröffentlichte kürzlich auf seiner Homepage eine aktuelle Statistik der Meldung von Nebenwirkungen von Arzneimitteln im Jahr 2016 (1, 2). Hauptergebnis des Vergleichs der Vorjahresdaten mit den Meldungen im Jahr 2015 war, dass sich die Anzahl nur geringfügig verändert hat: Insgesamt war ein Anstieg um 13 % (von 8.961 auf 10.132 Meldungen) zu verzeichnen. Die Zahl der besonders wichtigen Erstmeldungen stieg von 5.615 auf 6.132 um 9 %.

Daten im Detail

Rund 85 % der Erstmeldungen stammten im Jahr 2016 von der Pharmaindustrie. Die Erstmeldungen durch Angehörige der Gesund-

heitsberufe (Krankenanstalten, Ärztinnen und Ärzte, Apothekerinnen und Apotheker) machten lediglich 11,1 % aus, jene der Patientinnen und Patienten nur 3,6 %, was zeigt, dass hier noch Informationsbedarf gegeben ist.

Die meisten Erstmeldungen durch Angehörige der Gesundheitsberufe kamen aus Wien (269 Meldungen), gefolgt von Tirol (127).

Die größte absolute Zunahme unter den Angehörigen der Gesundheitsberufe fand bei den Apotheken statt (Zunahme um 79 Meldungen). Die Veränderung bei den Krankenanstalten war eher gering, und bei den niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten kam es von 2015 auf 2016 sogar zum Rückgang um 81 Meldungen!

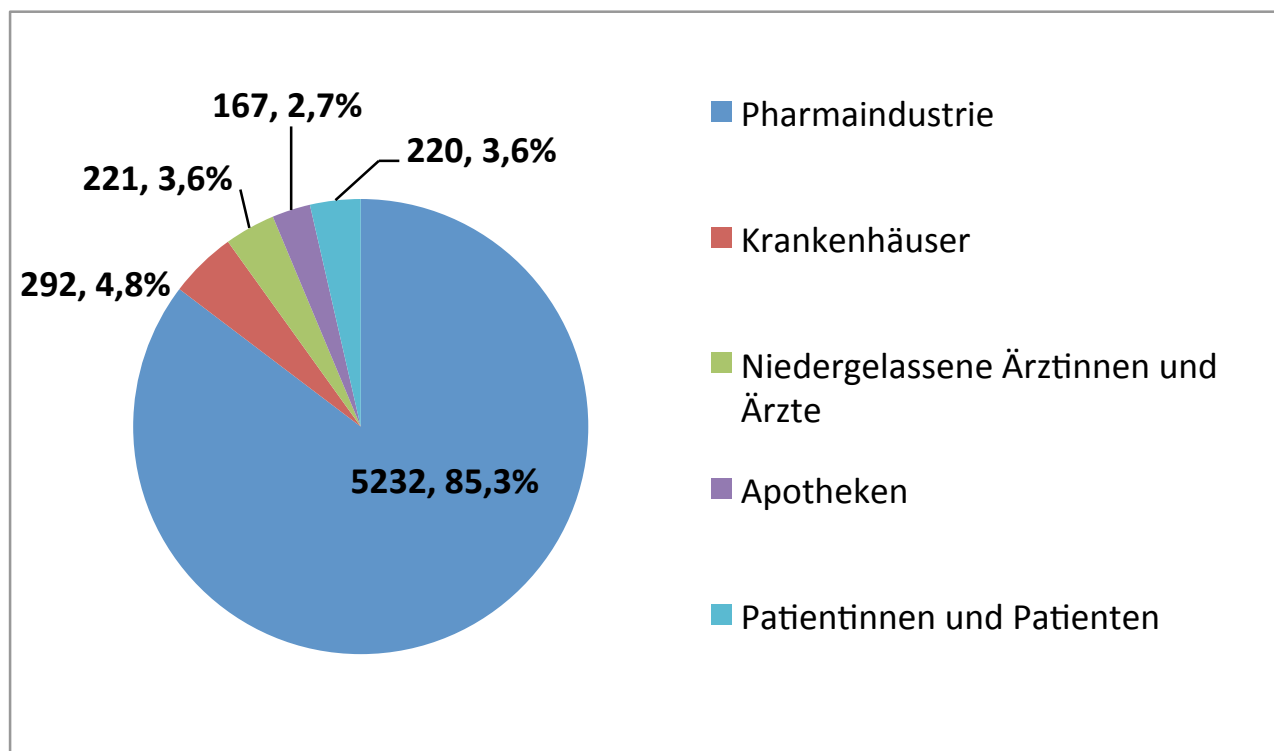


Abbildung 1: Verteilung der Erstmeldungen im Jahr 2016

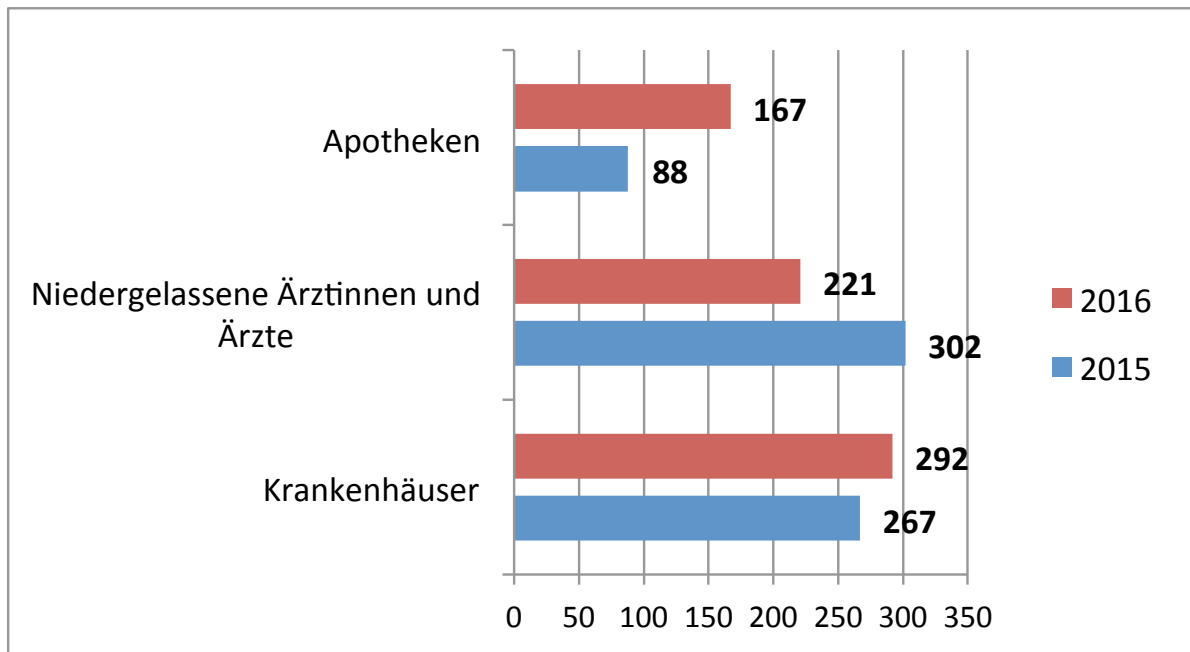


Abbildung 2: Veränderung der Erstmeldungen von Jahr 2015 auf 2016

Gesetzlicher Hintergrund

In Österreich sind gemäß §§ 75g und 75j des Arzneimittelgesetzes sowohl Angehörige der Gesundheitsberufe als auch pharmazeutische Unternehmen zur Meldung von Arzneimittelnebenwirkungen an das BASG verpflichtet. Seit 2014 haben auch Patientinnen und Patienten selbst die Möglichkeit, vermutete Nebenwirkungen von Arzneimitteln zu melden. Das BASG hat gemäß Arzneimittelgesetz alle vermuteten Nebenwirkungen, die in Österreich aufgetreten sind und ihm zur Kenntnis gebracht werden, zu erfassen. Es wertet diese Daten aus, um neue oder veränderte Risiken zu identifizieren und gegebenenfalls das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln neu zu bewerten.

Meldungswege

Die Meldung kann entweder nach Registrierung **elektronisch** unter <http://www.basg.gv.at/pharmakovigilanz/meldung-von-nebenwirkungen/> oder **per Post** an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Institut Pharmakovigilanz, Traisengasse 5, 1200 Wien erfolgen. Die postalische Meldung erfolgt unter Verwendung des dafür vorgesehenen Formulars, welches unter <http://www.basg.gv.at/pharmakovigilanz/phv-meldung-formulare/humanarzneimittel/spontanmeldungen/> heruntergeladen oder der Beilage

dieser Ausgabe entnommen werden kann.

Das ausgefüllte Formular kann auch per Fax: + 43 (0) 50 555 36207) oder

E-Mail: nebenwirkung@ages.at

an das BASG über-mittelt werden.

Sämtliche Meldungen werden vertraulich behandelt, und es ergeben sich aus den Nebenwirkungsmeldungen keinerlei negative Konsequenzen für die Melderin/den Melder. Für eine gültige Meldung sind lediglich vier Angaben notwendig: die Patientin/der Patient, die Melderin/der Melder, die beobachtete Nebenwirkung und das verdächtige Arzneimittel (bei Biologika zusätzlich noch die Herstellungcharge).

Helfen auch Sie mit, die Anwendung von Arzneimitteln sicherer zu gestalten, indem Sie vermutete Nebenwirkungen an das BASG melden!

Literatur

- (1) <http://www.basg.gv.at/news-center/news/news-detail/article/nebenwirkungsmeldungen-meldemoral-leicht-gestiegen-1187/> (Zugang am 19.6.2017)
- (2) <http://www.basg.gv.at/news-center/statistiken/arzneimittelsicherheit/> (Zugang am 19.6.2017)

GCSF – vergleichende Analyse auf Basis von Abrechnungsdaten

Zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung der Häufigkeit von febrilen Neutropenien hatte Neupogen® (Filgrastim) ab dessen Zulassung im Jahr 1991 eine Alleinstellung.

Mit der Verfügbarkeit der länger wirksamen Substanzen Pegfilgrastim (Neulasta®) ab 2003 und Lipegfilgrastim (Lonquex®) ab Oktober 2013 wurden letztere immer häufiger verordnet. Ein weiteres einschneidendes Ereignis war die Verfügbarkeit von Biosimilars mit dem Wirkstoff Filgrastim, was zu einer deutlichen Preissenkung bei den Filgrastim-Präparaten geführt hat. Wir haben daher mit Stand Oktober 2017 folgende Preissituation:

Filgrastim Biosimilars (Accofil®, Nivestim®, Ratiograstim®, Zarzio®) 1 OP zu 5 Stück im Preisband von € 277,70 bis € 447,30 in

Abhängigkeit vom Präparat und der Wirkstärke zu 30 oder 48 Mio. Einheiten

Neulasta® 1 OP zu 1 Stück € 888,05

Lonquex® 1 OP zu 1 Stück € 801,75

Die Analyse der Realversorgung hat die Zielsetzung, folgende Frage zu beantworten:

- Werden Filgrastim, Pegfilgrastim und Lipegfilgrastim bei vergleichbaren Patientengruppen eingesetzt und mit vergleichbarer Wirksamkeit?

Die Ergebnisse der Realversorgung für den Zeitraum 2014 bis 2015 auf Basis der Abrechnungsdaten und der Dokumentation einer onkologischen/hämatologischen Diagnose in den LKF-Daten von 5 SV-Trägern (BGKK, KGKK, NÖGKK, SVA, StGKK) mit 3,6 Mio. Anspruchsberechtigten:

Patienten mit MammaCa, ICD10 C50: 10.274 inkludierte Patientinnen

	Filgrastim	Pegfilgrastim	Lipegfilgrastim
Anzahl Patienten	613	1.614	315
Patientendurchschnittsalter	58	56	58
Anteil weiblicher Patienten	98 %	99 %	98 %
Häufigkeit von 1 OP pro Rezepteinlösedatum	97 %	100 %	100 %
Häufigkeit von Neutropenien (ICD 10 D70)	57 bei 45 Patientinnen = 7 %	99 bei 87 Patientinnen = 5 %	21 bei 19 Patientinnen = 6 %

27 Patientinnen mit MammaCa hatten die Kh-Diagnose Neutropenie ohne Therapie mit GCSF.

Patienten mit BronchusCa, ICD10 C34: 7.290 inkludierte Patienten

	Filgrastim	Pegfilgrastim	Lipegfilgrastim
Anzahl Patienten	654	880	92
Patientendurchschnittsalter	66	64	66
Anteil weiblicher Patienten	40 %	39 %	49 %
Häufigkeit von 1 OP pro Rezepteinlösedatum	97 %	100 %	97 %
Häufigkeit von Neutropenien	72 bei 55 Patienten = 8 %	102 bei 71 Patienten = 8 %	6 bei 6 Patienten = 7 %

6 Patienten mit BronchusCa hatten die Kh-Diagnose Neutropenie ohne Therapie mit GCSF.

Patienten mit PankreasCa, ICD10 C25: 2.526 inkludierte Patienten

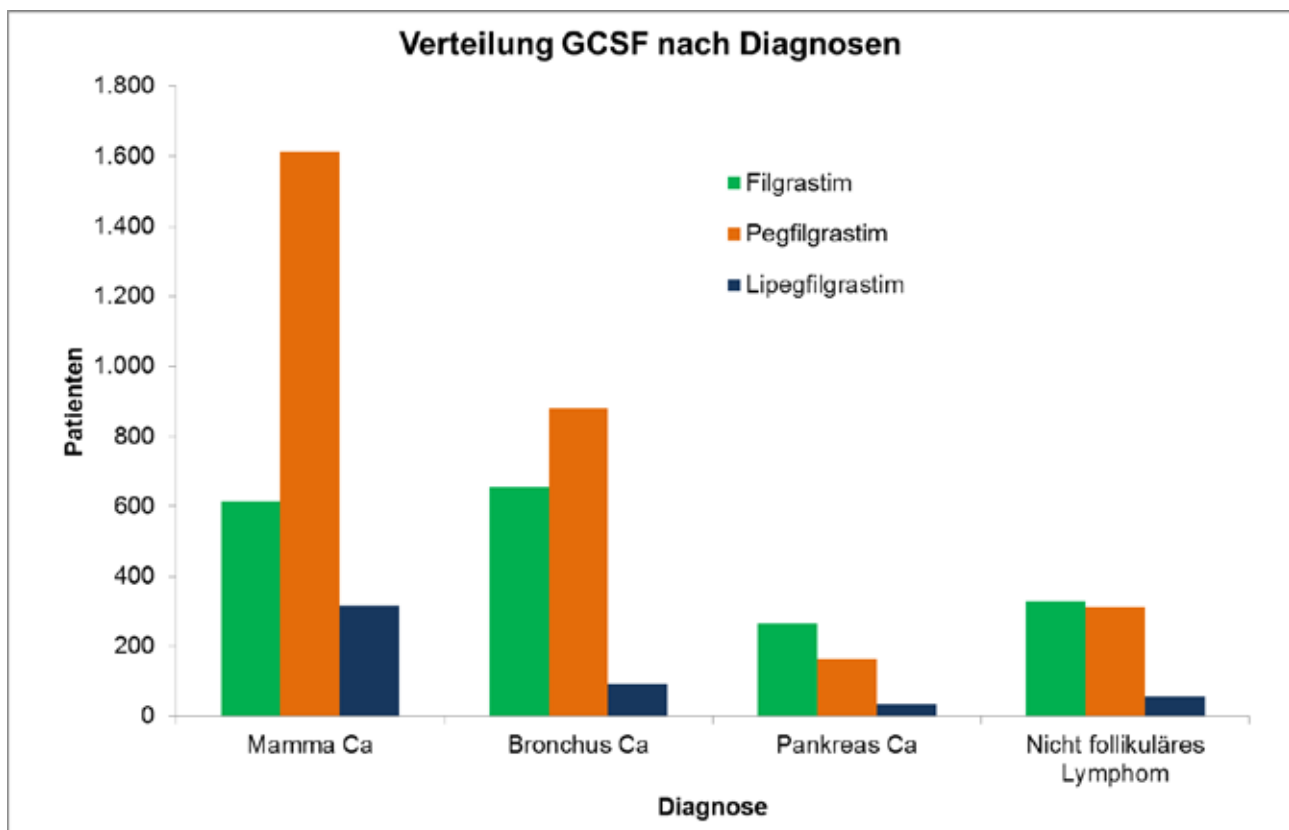
	Filgrastim	Pegfilgrastim	Lipegfilgrastim
Anzahl Patienten	266	164	36
Patientendurchschnittsalter	67	63	62
Anteil weiblicher Patienten	50 %	49 %	53 %
Häufigkeit von 1 OP pro Rezepteinlösedatum	98 %	99 %	99 %
Häufigkeit von Neutropenien	21 bei 16 Patienten = 6 %	14 bei 13 Patienten = 8 %	2 bei 2 Patienten = 6 %

11 Patienten mit PankreasCa hatten die Kh-Diagnose Neutropenie ohne Therapie mit GCSF.

Patienten mit Nicht follikulärem Lymphom, ICD10 C83: 1.297 inkludierte Patienten

	Filgrastim	Pegfilgrastim	Lipegfilgrastim
Anzahl Patienten	329	312	57
Patientendurchschnittsalter	64	66	65
Anteil weiblicher Patienten	39 %	40 %	39 %
Häufigkeit von 1 OP pro Rezepteinlösedatum	94 %	99 %	98 %
Häufigkeit von Neutropenien	15 bei 7 Patienten = 2 %	16 bei 6 Patienten = 2 %	8 bei 8 Patienten = 14 %

26 Patienten mit Nicht follikulärem Lymphom hatten die Kh-Diagnose Neutropenie ohne Therapie mit GCSF.



Die Daten der Realversorgung zeigen:

- Neutropenien treten selten auf, da GCSF in Österreich häufig eingesetzt wird
 - Bei hämatologischen Erkrankungen wird das kurzwirksame Filgrastim häufiger rezeptiert, bei onkologischen die langwirksamen GCSF
 - in den Parametern Alter und Geschlecht werden die kurz- und langwirksamen GCSF in vergleichbaren Patientenkollektiven eingesetzt
 - sowohl bei kurz- als auch bei langwirksamen GCSF wird in der Regel 1 Packung pro Rezeptdatum verordnet; von der Therapie mit 1 Packung pro Chemotherapiezyklus ist auszugehen
- Bei 5-tägiger Therapie mit Filgrastim oder einmaliger Gabe eines langwirksamen GCSF ist die Inzidenz von Neutropenien in der Realversorgung vergleichbar
 - Die Effektivität der kurz- und langwirksamen GCSF - gemessen durch die Häufigkeit von Neutropenien - ist vergleichbar und die kurzwirksamen GCSF sind dadurch kosteneffizienter
 - Innerhalb der langwirksamen GCSF zeigen sich keine Unterschiede in den Parametern Patientenalter, Geschlecht oder onkologischer/hämatologischer Diagnose und Lipegfilgrastim ist kostengünstiger

