

Heft 5 / 1982

„Was hat der „Normalverordner“ in der Feder?“: Oder: welche Fertigarzneimittel wurden 1981 am häufigsten verordnet? Zum ersten Mal gab es 1982 öffentlich zugängliche Zahlen über die Verordnungen der kassenärztlichen Ärzteschaft in der Bundesrepublik. Diese Veröffentlichungen im Rahmen des GKV-Arzneimittelindex sollten eine wirtschaftliche Verordnungsweise fördern. Besonders erstaunt dabei aus heutiger Sicht die dritte und vierte Platzierung von Adumbran (Oxazepam) und Lexotanil (Bromazepam) in der Verordnungshäufigkeit. Die höchsten Ausgaben entfielen allerdings auf Analgetika und Antirheumatika.

Arznei-
Verordnung

Archiv-Exemplar
in der Praxis

5/82

S. 38
Starmittel
S. 40 Nervenschä-
den S. 42 Arzneiqualität

Herausgegeben vom Arzneimittel-Informationsdienst e.V.,
wissenschaftliche Verantwortung für den Inhalt: Die Mitglieder der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft (Fachausschuß der Bundesärztekammer)

Was hat der 'Normalverordner' in der Feder?

Welche Arzneimittel man selbst verordnet, glaubt man meist recht genau zu wissen. Doch waren selbst erfahrene Kollegen, die alle von ihnen verordneten Präparate eine Zeitlang aufgezeichnet hatten, über die Vielfalt überrascht. Von den für Regreßzwecke mit EDV erstellten Verordnungsübersichten einiger Prüfungsausschüsse abgesehen, muß sich der niedergelassene Arzt nach wie vor selbst einen Überblick über seine Verordnungstätigkeit schaffen. Die Mühe lohnt sich aber, wie viele Kollegen, die das bereits getan haben, bestätigen. Notizen über einige für die Saison repräsentative Quartale sind ein guter Maßstab der eigenen Verordnungstätigkeit und geben Hinweise, diese möglicherweise zu verbessern. Das eigene Verordnungsspektrum kann mit demjenigen anderer Kollegen verglichen und offene Fragen z.B. auf Fortbildungsveranstaltungen diskutiert werden.

Wenn auch der niedergelassene Arzt das eigene Verordnungsspektrum noch selbst erheben muß, stehen

ihm jetzt in Form des „GKV^{a)}-Arzneimittelindex“ erstmals öffentlich zugängliche Zahlen über die Verordnung aller kassenärztlichen Kollegen in der Bundesrepublik zur Verfügung. Die Federführung liegt beim Wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO), der Index geht auf eine Vereinbarung der Spitzenverbände der Krankenkassen, der Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretung Deutscher Apotheker/Deutscher Apothekerverein sowie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung aus dem Jahre 1980 zurück. Ziel der Vereinbarung war es, dem Kassenarzt eine bessere Information an die Hand zu geben, die geeignet ist, eine wirtschaftliche Verordnungsweise zu fördern. Deshalb sollten die Aussagen aus den Daten des Index in erster Linie Berücksichtigung bei der Gestaltung der ärztlichen Fortbildung finden. Er enthält jedoch auch für die individuelle Verordnungstätigkeit wichtige Informationen, auf die wir Sie hinweisen wollen.

a) GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

Dieses Heft ist umweltfreundlich auf wiederaufbereitetem Altpapier gedruckt.

Tabelle 1: Führende Fertigarzneimittel nach Verordnungshäufigkeit Januar bis September 1981

Rang	Name	Verordnungen in Tausend	Anteil an allen Verordnungen in Prozent
1	Novodigal	8 052,6	1,4
2	Lanitop	6 497,9	1,1
3	Adumbran	4 588,6	0,8
4	Lexotanil 6	4 200,4	0,7
5	Briserin	4 106,1	0,7
6	Euglucon	3 887,0	0,7
7	Otriven	3 766,1	0,7
8	Novalgin	3 685,3	0,6
9	Voltaren	3 488,9	0,6
10	Gelonida	3 482,6	0,6

Quelle: GKV-Arzneimittelindex

Antibiotika mit 1,9% aller Verordnungen.

Verordnungskosten

Nach den verursachten Kosten geordnet stellt sich die Verordnungssituation allerdings recht anders dar:

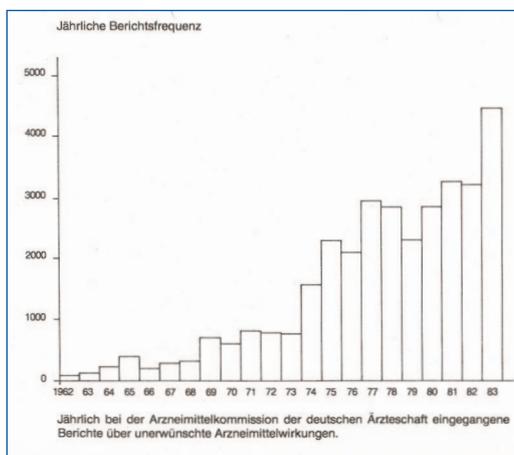
**Tabelle 2: Die nach Verordnungskosten in der GKV führenden Fertig-
arzneimittelgruppen Jan.-Sept. 1981**

	DM
1. Analgetika, Antirheumatika	1.033.320.200,-
2. Psychopharmaka	692.591.400,-
3. Durchblutungsfördernde Mittel	582.245.000,-
4. Magen-Darm-Mittel	575.748.200,-
5. Koronarmittel	492.899.100,-
6. Antihypertonika	490.602.800,-
7. Kardiaka	441.764.500,-
8. Antidiabetika	427.288.100,-
9. Dermatika	421.546.500,-
10. Venenmittel	407.601.000,-

Quelle: GKV-Arzneimittelindex

Verordnungshäufigkeit (Tab. 1)

Für die Praxis ist jedoch die Verordnungshäufigkeit einzelner Fertigarzneimittel am wichtigsten: 2 Herzglykoside führen mit zusammen 2,5% aller Verordnungen: Novodigal® und Lanitop®, d.h. β-Acetyldigoxin und Metildigoxin. Abgesehen davon, daß sich die Bundesrepublik um den Faktor 8,8 von demjenigen Land mit der niedrigsten Verordnung von Digitalisglykosiden von 10 westeuropäischen Ländern unterscheidet¹, ist diese Position typisch für das „Markenbewußtsein“ der verordnenden Ärzte. Obwohl es eine Reihe pharmazeutisch einwandfreier Fertigarzneimittel gibt, die β-Acetyldigoxin in gleicher Dosierung und ausreichender pharmazeutischer Qualität enthalten, ist nur ein solches (Digotab®) in 286. Position unter den ersten 500 meist verordneten Präparaten zu finden. Wenn auch Fachleute betonen, daß substituierte Derivate des Digo-



Heft 8 / 1983

„Jährliche Berichtsfrequenz“: Im letzten Heft des Jahres 1983 findet sich eine Zusammenstellung der jährlichen Berichtsfrequenz, also der seit 1962 an die AkdÄ gemeldeten Verdachtsberichte von Nebenwirkungen von Arzneimitteln. Auch heute ist die ärztliche Meldung von Nebenwirkungen essenziell und unersetzlich zur Steigerung der Arzneimittelsicherheit und Verbesserung der Patientensicherheit. Daher gilt es weiterhin: Melden Sie bitte Nebenwirkungen und Medikationsfehler an die AkdÄ!

ter Therapie mit den genannten oder verwandten Lipidsenkern eine regelmäßige klinische (Muskelschmerzen, Muskelschwäche) und laborchemische (CK-Aktivität, Serumkreatinin) Kontrolle auf das den Patienten gefährdenden muskulären und renalen Nebenwirkungen erfolgen. Noch wichtiger erscheint es, das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Lipidsenkern bei Patienten mit Niereninsuffizienz kritisch abzuwägen, um so mehr als noch keine gesicherten Erkenntnisse über die Verbesserung der Langzeitprognose bei Patienten mit Hyperlipidämien bei Niereninsuffizienz vorliegen. Eine Indikation für die genannten Arzneistoffe bei Niereninsuffizienz besteht unserer Meinung nach nur bei schwersten, anderweitig nicht zu beeinflussenden Hyperlipidämien und bei auf die Hyperlipidämie zurückzuführenden schweren Komplikationen, wie sie z.B. bei einigen familiären Formen der Hyperlipidämie auftreten.

Dr. med. K. W. Rumpf
Nephrologische Abteilung
der Medizinischen
Universitätsklinik
Robert-Koch-Strasse 40
3400 Göttingen

Was Sie den Pharmareferenten fragen sollten?

- 1) Bei welchen Krankheiten soll das neue Präparat eingesetzt werden? Handelt es sich um Krankheiten, die bisher medikamentös nicht, nur unzureichend oder nur mit erheblichen Nebenwirkungen beeinflussbar waren?
- 2) Läßt sich das neue Präparat im Hinblick auf chemische Struktur oder Wirkungsmechanismus mit bekannten Arzneimitteln vergleichen?
- 3) Wann darf das angebotene Präparat nicht verordnet werden und welche möglichen Gefahren können mit der Anwendung verbunden sein (Kontraindikationen, insbesondere Schwangerschaft, Interaktionen, Verkehrssicherheit)?
- 4) Was muß auf Grund des Wirkungsmechanismus und der Wirkungsdauer beachtet werden bei der Dosierung bei älteren Patienten, Kindern, bei eingeschränkter Nierenfunktion, bei Lebererkrankungen oder bei Stoffwechselstörungen?

34 35

- 5) Welche Kontrollen (Laboruntersuchungen) sind vor und im Verlauf der Behandlung unbedingt notwendig?
- 6) Ist das angebotene Präparat in anderen Ländern im Handel? Wo, wie lange, für welche Indikationen?
- 7) Bei Kombinationspräparaten:
 - a) Sind alle Bestandteile zur therapeutischen Wirkung nötig?
 - b) Ist das Dosierungsverhältnis für nahezu (ca. 90%) alle Patienten optimal?
 - c) Welche Vorteile bietet diese hier gewählte Kombination?
 - d) Wann darf dieses Kombinationspräparat nicht angewendet werden? Mit welchen möglichen Gefahren bzw. Nebenwirkungen muß gerechnet werden?
- 8) Welche neutrale Stelle überprüft regelmäßig die pharmazeutische Qualität und, wo nötig, die biologische Verfügbarkeit?
- 9) Was kostet eine mittlere Tagesdosis?
- 10) Gibt es eine „Gebrauchsinformation für Fachkreise“?

Welche Medikamente haben ein Mißbrauchspotential?

Der 87. Deutsche Ärztetag in Aachen hat sich am 16. Mai 1984 gänztägig mit dem Problem des Medikamentenmißbrauchs und -Abhängigkeit befaßt.

„Arzneiverordnung in der Praxis“ bringt im nächsten Heft eine zweite Liste von Medikamenten mit Mißbrauchspotential die von der „Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren“ durch die Professoren Gerchow, Keup, Poser, Schrappe † und Herrn H. Ziegler zusammengestellt wurde.

Wir danken der „Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren“ für die freundliche Nachdrucklaubnis und unseren Mitgliedern den Professoren Keup, Poser für ihre Beratung. In diesem Heft finden Sie bereits eine Übersichtstabelle der Arzneimittelgruppen mit Suchtpotential. Eine ausführliche Broschüre „Medikamentenabhängigkeit – eine Information für Ärzte – können Sie von der „Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren“, Westring 2 in 4700 Hamm 1, kostenlos anfordern.

Heft 5 / 1985

„Was kann der Patient zur Prophylaxe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen beitragen?“: Die 1985 aufgestellten „10 Gebote“ sind heute auch noch hilfreich, um adäquate Arzneimitteltherapiesicherheit zu gewährleisten.

Nachtrag zu „Heuschnupfen – was tun?“ AVP 3/85

Cromoglicinsäure-Augentropfen 2% gibt es auch als duracroman® und Vividrin® Augentropfen. 5 ml duracroman® Augentropfen kosten DM 6,85; 7 ml Vividrin® Augentropfen DM 9,80; 10 ml Opticrom® Augentropfen DM 35,85; 10 ml duracroman® Augentropfen dagegen DM 12,-.

Was kann der Patient zur Prophylaxe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen beitragen?

1. Der Patient muß wissen, daß fast jede wirksame Therapie auch unerwünschte Wirkungen hat.
2. Der Patient muß den Arzt über alle früheren unerwünschten Arzneimittelwirkungen unterrichten.
3. Der Patient darf dem Arzt besondere Umstände, die zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen können, nicht verschweigen (z. B. Schwangerschaft, Alkoholkrankheit, Drogenabhängigkeit, Selbstmedikation, besondere Diät).
4. Der Patient soll Arzneimittel genau nach Anweisung des Arztes einnehmen und keine eigenen Dosisänderungen vornehmen und insbesondere das Medikament nicht eigenmächtig absetzen.
5. Der Patient soll jedem Arzt die von anderen Ärzten verordneten Arzneimittel mitteilen.
6. Der Patient soll die Packungsbeilage sorgfältig durchlesen und den Arzt nach allem, was nicht verstanden wurde, fragen.
7. Der Patient soll auf Frühsymptome von unerwünschten Arzneimittelwirkungen achten und ggf. den Arzt anrufen.
8. Der Patient soll alle ungewöhnlichen Beobachtungen während der Arzneieinnahme sofort dem Arzt mitteilen.
9. Der Patient soll die Aufbewahrungshinweise ihm verordneter Arzneimittel beachten und kein Arzneimittel jenseits des Verfalldatums einnehmen.
10. Der Patient soll kein ihm oder seinen Familienangehörigen früher verordnetes Arzneimittel erneut ohne ausdrückliche Anweisung des Arztes verwenden bzw. an Dritte weitergeben.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft veranstaltet seit mehreren Jahren auf den großen, überregionalen Fortbildungsveranstaltungen Seminare zur rationalen und risikoarmen Arzneitherapie. Auf der diesjährigen „Therapiewoche“ in Karlsruhe war die „Prophylaxe unerwünschter Arzneimittelwirkungen“ das Thema. Die vorstehenden „10 Gebote“ für den Patienten beschlossen den Beitrag „Was kann der Patient zur Prophylaxe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen beitragen?“.

Redaktion: Dr. med. Karl H. Kimbel,
Geschäftsführer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

60

Warn-Signale
 („Sentinel Health Events“)

Unbedingt Aufmerksam Werden,

denn die hier gebotenen Informationen sind

Unerwartet Aber Wichtig

Mitteilungen, die wie ein Wachposten ein Warnsignal abgeben, angloamerikanisch „Sentinel Health Events“, können dem Arzt blitzartig Hinweise zur Klärung diagnostischer oder therapeutischer Problemfälle geben. Darüber hinaus hofft die Arzneimittelkommission durch die Publikation einzelner Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), alle Kolleginnen und Kollegen anzuregen, ihr ähnliche Beobachtungen oder auch andere ungewöhnliche Medikamentenreaktionen mitzuteilen.

Heft 1 / 1994

„Warn-Signale („Sentinel Health Events“): Auch wenn wir diese Rubrik nicht mehr führen, staunen wir schon über den Einfallsreichtum und das wunderbare „Buchstabenspiel“ des AVP-Redaktionskollegiums der 90er Jahre. Nebenwirkungen (synonym unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW) lassen uns aber weiterhin **Unbedingt Aufmerksam Werden** und wir berichten in AVP über die **Unerwarteten Aber Wichtig** (Fallberichte) sowie aber auch über die bereits Bekannten aber in der Praxis **Nicht Wahrgenommenen** (Nebenwirkungen aktuell).

Wieviel Zink braucht der Mensch?

Vor kurzem fiel uns auf, dass gute Freunde, eigentlich ganz kritische Menschen, von einer Fressstörung und auch einem Talkshow-Auftritt eines Arztes sehr beeindruckt, Zink-Präparate kaufen. Unser örtlicher Apotheker konnte gar nicht so schnell liefern, wie die Mittel nachgefragt wurden. Daher hier eine kurze Information:
Zink gehört zu den lebensnotwendigen Spurenelementen, die in der täglichen Nahrung vorhanden sein müssen. Die Zinkaufnahme und Zinkausscheidung sind reguliert, ohne dass die genaue Schrittlänge im Einzelnen bekannt sind. Zink ist eine Komponente für eine Reihe lebensnotwendiger Enzyme.
Für Patienten, die vollständig parenteral ernährt werden müssen, ist die Gabe von Zink in der Infusionslösung essentiell. Zinkmangel wurde beobachtet bei Menschen, die keinerlei tierisches Ei-

weiß zu sich nehmen. Anders verhält es sich bei Personen mit normaler mütterlicher Ernährung. Hier tritt kein Zinkmangel auf.
Die derzeit empfohlene tägliche Zufuhr beträgt für Säuglinge bis zu 1 Jahr 1-2 mg Zink und steigt auf einen Bedarf von 7 mg für weibliche und 10 mg für männliche Erwachsene an. Für Schwangere werden 10 mg, für Stillende 11 mg Zink pro Tag empfohlen. Diese Menge wird mit einer normalen Mischkost vollständig abgedeckt. Ein Zinkzusatz zur Nahrung ist also nicht notwendig.

Prof. Dr. med. Ursula Gerdert-Remy
Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
Thielallee 88-92, 14195 Berlin

FAZIT

Die große Beliebtheit, deren sich Zinkpräparate derzeit beim Laienpublikum erfreuen, ist nicht rational begründet. Diese Zinkpräparate führen erfahrungsgemäß nach heutigem Wissen aber zu keinem gesundheitlichen Schaden.

Heft 3 / 2001

„Wieviel Zink braucht der Mensch?“. Das fragen wir uns auch heute noch. Zinkpräparate erfreuen sich auch 20 Jahre später immer noch einer großen Beliebtheit. Die rationale Begründung und aussagekräftige Daten fehlen allerdings weiterhin.

Heft 3 / 2003

„Medikamentöse Behandlung des Tinnitus wissenschaftlich nicht gesichert“. Noch eine Tatsache, die sich in den vergangenen 20 Jahren nicht geändert hat. Der Leidensdruck der Betroffenen ist nachvollziehbar, aber auch heute erfolgt die medikamentöse Behandlung von Tinnitus ohne jegliche Evidenzbasis.

Zitate

Medikamentöse Behandlung des Tinnitus wissenschaftlich nicht gesichert

Im New England Journal of Medicine erschien ein Übersichtsartikel (1), der das derzeitige Wissen über den Tinnitus zusammenfasst. Die Autoren betonen, dass die FDA (Food and Drug Administration) bisher kein Mittel zur Behandlung des Tinnitus zugelassen hat. Eine Übersichtsarbeit über 69 randomisierte klinische Studien schloss mit der Feststellung, dass es bis heute keine medikamentöse Behandlung gäbe, die als allge-

mein etabliert angesehen werden könne und eine reproduzierbare langfristige Reduktion des Leidens bewirke. Speziell führen die Autoren auf, dass Ginkgo biloba sowie Akupunktur nutzlos seien. Auch Benzodiazepine sind nicht wirksam. Immerhin kann bei Patienten, die einen Tinnitus haben und bei denen eine Depression und eine Schlaflosigkeit im Vordergrund stehen, die Behandlung mit Antidepressiva verschüben werden.

Neuerdings werden von der Universität Trier Trainingsprogramme (auch per CD-ROM) angeboten, die helfen sollen, mit dem Ohrgeräusch umzugehen.

Literatur

1. Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RP: Tinnitus. N Engl J Med 2002; 347: 904-910.

Heft 3 / 2004

„Langzeittherapie der Osteoporose: Wie lange muss therapiert werden?“. Die Frage ist aktueller denn je, daher werden wir uns in einer der nächsten AVP-Ausgaben des Themas annehmen.

Langzeittherapie der Osteoporose: Wie lange muss therapiert werden?

Aktuelle Situation
Jeder Arzt weiß, dass die Osteoporose eine chronische Knochenkrankung ist, deren adäquate Betreuung ein Langzeit-

konzept voraussetzt. Für die bei der Osteoporose verwendeten Arzneimittel gilt weiterhin die optimale Versorgungsform der Antioestrogenika zur Prävention und Therapie ist unbekannt (1); übliche Verschreibungszeiträume sind drei bis vier Jahre. Nimmt man das Beispiel der „ältesten“ antiresorptiven

FAZIT

Auch bei (begründet!) mehrjähriger, über die üblichen drei bis vier Jahre hinausgehender Therapie mit potenten Bisphosphonaten (hier: Alendronat) muss nicht mit theoretisch befürchteten unerwünschten Folgen am Knochen („frozen bone“ im Sinne der aufgehobenen Reaktionsfähigkeit auf Umbauzeile und hierdurch erhöhter Frakturanfälligkeit) oder anderwärts im Organismus gerechnet werden. Dass der Arzt beim Betreten von Neuland (Therapie jenseits der hier vorgestellten zehn Jahre!) unvermindert wachsam bleiben muss, versteht sich von selbst. Als schwierigste Frage bleibt offen: Wie lange muss therapiert werden bzw. wie lange ist es sinnvoll?

Heft 4 / 2008

„Zehn Leitfragen an den Pharmareferenten zur Interpretation klinischer Studien“. Die Besuche der Pharmareferenten haben auch in den 2000er Jahren die AVP-Redaktion „beschäftigt“. Die Ärzteschaft mit praktischem „Werkzeug“ auszustatten, verzerrte Arzneimittelinformationen erkennen zu können, ist eines der Ziele der AkdÄ seit ihrer Gründung. Dazu stellt die AkdÄ zahlreiche Informationsprodukte zur Verfügung und führt Fortbildungen durch.

Editorial

Zehn Leitfragen an den Pharmareferenten zur Interpretation klinischer Studien

Die Flut medizinischer Informationen scheint immer größer zu werden, wobei mit der Quantität die Übersicht verloren geht. Für 2007 findet sich in Medline über 11.000 randomisierte klinische Studien, allein für den Bereich der Onkologie über 2.500 Metaanalysen (Cochrane), Journal Clubs oder Leitlinien wie die Therapiempfehlungen der AkdÄ bieten eine Orientierung. Randomisierte klinische Studien (RCT) werden auch im Pharmamarketing genutzt, insbesondere wenn (einzelne) Ergebnisse und deren (selektive) Darstellung in einem verneinten Einsatz eines Präparates führen können (1). RCTs zu lesen und zu interpretieren ist zeitaufwendig. Leitfragen, die auch gegenüber dem Pharmareferenten formuliert werden sollten, können bei der Entscheidung helfen, ob es sich lohnt, eine Studie zu lesen. Wer die richtigen Fragen stellt, wird von Werbeaussagen nicht so schnell überrumpelt.

nachgehe, ob AT-Antagonisten einen Vorteil gegenüber ACE-Hemmern bieten, brauche ich eine Studie, die einen Vergleich zu einem Kalziumantagonisten untersucht, nicht zu lesen.

2) Ist der Endpunkt der Studie klinisch relevant?

Der Patient möchte länger leben und nicht anstelle eines Herzinfarktes einen Schlaganfall erleiden. Bei der Definition eines (primären) Endpunktes einer Studie sollen harte Endpunkte im Vordergrund stehen. Idealerweise verlängert eine Therapie die Lebenszeit oder das Auftreten von Spätkomplikationen. Die Beeinflussung von Laborparametern ist nur klinisch relevant, wenn eine kausale Verknüpfung zu einem harten Endpunkt gegeben ist. Die Blutdrucksenkung mit dem Alpha-Blocker Doxazosin führte in der ALLHAT-Studie zu vermehrten Schlaganfällen und kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zur Chlorthalidon-Behandlung (4). Der Parameter Blutdrucksenkung war hier also nicht mit einem klinischen Überlebensvorteil verbunden.

1) Welche klinisch relevante Frage beantwortet die Studie?

Die Formulierung einer beantwortbaren klinischen Frage ist der erste von fünf Schritten der evidenzbasierten Medizin (2). Die allgemeine Formulierung „Welchen Effekt hat die Intervention A im Vergleich zur Intervention B beim Patienten X für die Zielgröße Y“ lässt sich auch auf RCTs anwenden, um die klinische Fragestellung der Studie zu formulieren. Zum Beispiel: Welchen Effekt hat die ergänzende Therapie mit Valartan im Vergleich zur ergänzenden Therapie mit Amlodipin bei über 50-jährigen Hypertonikern mit kardiovaskulären Risikofaktoren auf kardiale Komplikationen (3)? Mit wenig Übung lässt sich die Frage aus Überschrift und Abstract herauslesen. Auf diese Art kann der Leser schnell entscheiden, ob die Studie überhaupt von Interesse ist. Wenn ich der Frage

3) Wie sind die Studienteilnehmer charakterisiert? Werden Patientengruppen von der Studie ausgeschlossen?

In klinischen Studien der Phase III und IV werden Studienteilnehmer mit einem charakteristischen Krankheitsbild eingeschlossen. Klinische Studien und Leitlinien werden gelegentlich kritisiert, weil der „Durchschnittspatient“ der Studie nicht dem Patienten in der Praxis entspricht. Beispielsweise beziehen nur wenige Studien gezielt ältere, multimorbide Patienten mit ein. Die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus dem künstlichen Rahmen der klinischen Studien in die Praxis ist begrenzt. Dies sollte jedoch nicht dazu führen, ein Studienergebnis als unbrauchbar zu qualifizieren.

In klinischen Studien können Patientengruppen ausgeschlossen werden, wenn zum Beispiel Nebenwirkungen erwartet werden. So wurden bei den Zulassungsstudien für Rimabrutant Patienten mit substantiellen neurologischen oder psychologischen Erkrankungen ausgeschlossen (z. B. in 7 und 8). Entsprechend sind depressive Erkrankungen und Stimmungslagerungen mit depressiven Symptomen zu einer Kontraindikation bei der Anwendung des Arzneimittels geworden.

4) Hat die Vergleichsgruppe eine angemessene Therapie erhalten?

Randomisierte klinische Studien werden konzipiert, um die Wirksamkeit einer (neuen) Therapie im Vergleich zu einer Placebotherapie zu zeigen oder um die Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu einer Standardtherapie zu demonstrieren.

Der Standard sollte dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen.

Heft 3/2009 und Heft 1/2011

„Statine für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen nicht begründet“ und „Primärprävention mit Statinen – Dejavu-Erlebnisse“: DAS pharmakotherapeutische Thema der letzten 30 Jahre! Darüber wird auch heute noch diskutiert und gestritten. Angesicht aktueller gesundheitspolitischer Entwicklungen empfiehlt sich ein Blick in den AkdÄ-Leitfaden „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“, der eine evidenzbasierte Unterstützung für eine gut begründete Auswahl bei Lipidsenkern bietet.

Das aktuelle Thema

Statine für die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen nicht begründet

In „Deutsches Ärzteblatt“ (Jg. 105, Heft 47, 21. November 2008, Ausgabe A, Seite 2492 „Statin senkt Mortalität auch bei normalem Cholesterinspiegel“) wurde von „rme“ die JUPITER-Studie unter anderem mit den Worten kommentiert: „Die Statintherapie senkte die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse somit hochsignifikant (p < 0,00001) um 44 Prozent.“

Seit der Finanzkrise wissen nicht nur Börsianer, dass so etwas mit Leerverkauf bezeichnet werden kann. Bei diesen 44 % handelt es sich um die relative Risikoreduktion. Tatsächlich wird die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse um 1,2 % (= absolute Risikoreduktion) gesenkt. Wir alle haben während des Studiums gelernt, dass auch ein hochsignifikantes Ergebnis klinisch völlig bedeutungslos sein kann.

JUPITER – die Studie

An der „Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)“ Studie beteiligten sich 1.315 Prüfer/Prüferinnen aus 26 Ländern, finanziell unterstützt von Astra-Zeneca (1). Einbezogen wurden 17.802 „gesunde“ Personen (Männer ≥ 50 Jahre, Frauen ≥ 60 Jahre) mit normalen LDL-Cholesterin-Werten (< 130 mg/dl = 3,4 mmol/l), Triglyceriden < 500 mg/dl (= 5,6 mmol/l), aber erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP) ≥ 2,0 mg/l.

Die dem Ansatz zugrundeliegende Idee war plausibel. Ridker hatte seit Jahren wiederholt darauf hingewiesen, dass CRP als Biomarker für entzündliche Prozesse im Körper ein unabhängiger Risikofaktor für kardio-zerebrovaskuläre Ereignisse sein könnte (z. B. (2,3)). So war es naheliegend zu überprüfen, ob „gesunde“ ältere Frauen und Männer, bei denen aber andererseits schon

atherosklerotische Veränderungen vorliegen (CRP ≥ 2,0 mg/l), einen Nutzen aus einer Prävention mit Statinen ziehen könnten. Hinweise auf die antiinflammatorische Wirkung der Statine hatte Ridker bereits vor 10 Jahren gefunden, als er die Daten der CARE (Cholesterol And Recurrent Events)-Studie (Pravastatin versus Placebo bei Patienten mit Herzinfarkt) reevaluierte (4).

JUPITER sollte vier Jahre dauern. Das „Safety Monitoring Board“ votierte jedoch für einen vorzeitigen Abbruch nach 1,9 Jahren.

Nach einer vierwöchigen Placebophase wurden nur 17.802 Personen mit guter Compliance (definiert als Einnahme von mehr als 80 % der Placebotabletten) von 89.890 gescreenten randomisiert: Rosuvastatin (20 mg/Tag) versus Placebo. Die Mehrzahl der Personen war überwiegend 41 % wiesen ein metabolisches Syndrom auf, bei 12 % war eine vorzeitige koronare Herzkrankheit in der Familie nachweisbar. Diabetes, Leber- und Nierenfunktionsstörungen waren Ausschlusskriterien.

Der primäre zusammengesetzte Endpunkt umfasste das breite Spektrum von Herzinfarkt, Schlaganfall, arterielle Revascularisation, Krankenhausaufnahme wegen instabiler Angina pectoris oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache.

JUPITER – die Ergebnisse

Durch Rosuvastatin wurden das LDL-C um 50 % und CRP um 37 % reduziert. Trotz dieses massiven Einflusses auf die Biomarker war der klinische Nutzen für die „gesunden“ älteren Frauen und Männer nur minimal (Tabelle 1).

Der primäre zusammengesetzte Endpunkt, in den alles nur Erdnicken subsummiert wurde, wurde um 1,2 %

(= ARR) reduziert (2,8 % minus 1,6 %). Das entspricht einem NNT (number needed to treat)-Wert von 83 (100 dividiert durch 1,2). Mit anderen Worten: Nur bei jedem 83. „Gesunden“ wurde Rosuvastatin-assoziiert eines der genannten Ereignisse (entweder 1 Herzinfarkt oder 1 Schlaganfall oder 1 Revascularisation oder 1 Krankenhausaufenthalt oder 1 kardiovaskulärer Tod) vermieden. Bezogen auf diese einzelnen Komponenten ist der Nutzen natürlich noch viel geringer, wie aus den niedrigen ARR- und den hohen NNT-Werten zu erkennen ist. Unabhängig davon sind die RRR-Werte (berechnet als ARR multipliziert mit 100, dividiert durch % Placebo) beeindruckend hoch. Das macht deren Angabe bei den Vertretern der Industrie so außerordentlich beliebt.

Dass bei mehr als 8.000 Personen pro Studienarm auch die kleinsten Differenzen hochsignifikant sind, ist nicht überraschend.

Es muss wohl nicht besonders betont werden, dass alle Zahlenangaben nur für den Studienzeitraum von im Mittel 1,9 Jahren gelten. Alle Extrapolationen über längere Zeiträume sind reine Spekulationen und damit unseriös.

Auffällig ist, dass unter Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo weniger Krebstodesfälle auftraten (0,4 % versus 0,7 %), aber mehr renale Komplikationen (6,0 % versus 5,4 %) und deutlich mehr neu diagnostizierte Diabetesfälle (3,0 % versus 2,4 %) registriert wurden.

Diskussion

Wie soll man mit der jovialen (Jupiter, Genitiv: Jovis) Botschaft umgehen, dass gesunde ältere Frauen und Männern mit einem leicht erhöhten CRP Rosuvastatin (Crestor®) oder andere Statine präventiv verordnet werden sollen –

Was uns sonst noch auffiel

Primärprävention mit Statinen – Dejavu-Erlebnisse

„Soll man mit Statinen eine Primärprävention betreiben, ja oder nein?“ Diese Frage ist zu einem beliebigen Thema an Ärztestammnissen geworden – und nicht nur dort. Zu den bisherigen Meta-Analysen, über die wir teilweise berichteten (1,2), kommt nun wieder eine neue (3), in der 11 Studien mit insgesamt 65.229 Patienten (65 % Männer) ausgewertet wurden. Bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 3,7 Jahren verstarben unter Placebo 4,44 % der Patienten und unter Statinen (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin oder Rosuvastatin) 4,12 %. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 0,32 % und einem NNT (number needed to treat)-Wert von 312. Man müsste also 312 Patienten mit Statinen behandeln, um einen Todesfall therapieassoziiert zu vermeiden, 311 Patienten werden also unnötig therapiert. Dabei spielt das Geschlecht der

Patienten übrigens keine Rolle, und auch Diabetiker haben keinen Zusatznutzen.

Zwei Aspekte sollten bei all diesen Studien beachtet werden: Das Alter der eingeschlossenen Personen betrug im Mittel 62 Jahre (51 bis 75 Jahre), die Beobachtungsdauer 3,7 Jahre (2,2 bis 5,2 Jahre). Wir wissen also nicht, was bei älteren Patienten und längeren Behandlungszeiträumen passieren würde. Deshalb ist Zurückhaltung angezeigt! Statine sind keine Substanzen zum beliebigen Gebrauch!

Literatur

1. Meyer FP: Senkt die regelmäßige Behandlung mit Statinen bei Typ 2-Diabetikern die kardiovaskuläre Mortalität. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2005; 32: 50-51.

2. Meyer FP: Schlusswort zum Leserbrief von U. Laufs und G. Klose. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2010; 37: 43.

3. Ray KK, Seshasai SR, Ergou S et al.: Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. Arch Intern Med 2010; 170: 1024-1031.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. em. Dr. med. F. P. Meyer, Groß-Rodensleben
U.F_Meyer@gmx.de

AVP

Das aktuelle Thema

Off-Label-Use im Behandlungsalltag

Zusammenfassung

Der Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung, d. h. im Off-Label-Use, ist ein ubiquitäres Phänomen, dessen aktuelle Regelungen und ungelöste Probleme beispielhaft erläutert werden. Die Anforderungen für den individuellen Heilversuch und die Vorgaben für die Abschätzung der Nutzen-Risiko-Bewertung werden aufgezeigt. Die Arbeitsweise der Expertengruppen Off-Label am BfArM wird beschrieben. Lösungsansätze sind angedeutet.

Abstract

Off-label use is a wide spread and integrated part of the treatment. The regulations in Germany and the unsolved problems are addressed. The proposals for the use in an individual patient are discussed, especially the estimation of the benefit-risk-ratio. The employment of the Expertengruppen Off-Label at the Federal Institute for Drugs and Medical Devices is explained. Problems to be solved will be addressed.

Hintergrund

Als Bestandteil eines Behandlungsplans, der nach den Vorgaben einer Evidence Based Medicine (EbM) entwickelt wurde, ist eine rationale Pharmakotherapie kaum weg zu denken. Sie ist in den Leitlinien der AWMF integraler Bestandteil und wird auch bei Festsetzungen einer Vergleichstherapie im AMNOG-Verfahren nicht verzichtbar; dies gilt insbesondere für Seltene Erkrankungen (SE).

Im Behandlungsalltag wird nach angemessener Diagnostik das entwickelte Behandlungskonzept mit dem Patienten besprochen (informed shared decision making) und festgelegt. Das setzt auf Seiten des Arztes entsprechend einer EbM u. a. die Auseinandersetzung mit existierenden qualifizierten Leitlinien (LL) voraus, die Berücksichtigung einer abschätzbaren Prognose, Bewertung nichtpharmakologischer Interventionen und auf Seiten des Patienten u. a. eine Auseinandersetzung mit der Sicherungsaufklärung und Selbstbestimmungsaufklärung.

Bei diesen Entscheidungen gilt als Grundlage oder Standard, was „nach medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnis und/oder praktisch-ärztlicher Erfahrung innerhalb der Profession akzeptiert ist“ (1). Auch eine qualifizierte LL, wenn sie z. B. nach dem Standard der AWMF als S3-LL erstellt wurde, bedarf der fallindividuellen Umsetzung. Die Bedeutung der EbM in diesem Kontext wurde aktuell von Mühlhauer und Meyer (2) kritisch im Hinblick auf Defizite bei der praktischen Anwendung beleuchtet. Der Off-LU kann in diesem Umfeld zu einem weiteren, nicht immer ausreichend verstandenen Problemfeld werden.

Einerseits deckt das Berufsrecht den Einsatz eines zugelassenen Arzneimittels jenseits

Definitionen

On-Label-Use (ON-LU) bedeutet die Nutzung eines Arzneimittels im bestimmungsgemäßen Gebrauch (Dosis, Dosisintervall, Darreichungsform, Behandlungsdauer) im zugelassenen Anwendungsgebiet und der zugelassenen Altersgruppe unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Begleiterkrankungen.

Off-Label-Use (OFF-LU) liegt vor, wenn ein Arzneimittel außerhalb des von der nationalen (BfArM) oder europäischen (EMA) Behörde zugelassenen Anwendungsgebietes eingesetzt wird, d. h. zulassungsüberschreitend.

Unlicensed Use bedeutet die Anwendung eines (noch) nicht zugelassenen Arzneimittels, dazu zählt auch eine Anwendung nach Einzelpassport gemäß § 73 Abs. 3 AMG oder die Verwendung eines Arzneimittels bei schwerwiegenden oder bedrohlichen Erkrankungen ohne therapeutische Alternative (Expanded Access Program (EAP)), allerdings nur als Sonderfall einer klinischen Prüfung zwischen Erreichen eines Zulassungsantrags und der Zulassung selbst.

Compassionare Use bedeutet den Einsatz eines nicht zugelassenen Arzneimittels, das in einer noch nicht abgeschlossenen Studie ist oder Gegenstand eines Antrags für das In-Den-Verkehr-Bringen ist (3).

Orphan Drug ist ein Terminus, der mit der EU-Richtlinie 141/2000 eingeführt wurde. Für Seltene Erkrankungen (SE), d. h. solche, die eine Prävalenz von < 5/10.000 aufweisen, kann eine rare disease (orphan designation) beantragt werden, wenn eine zugelassene Therapie nicht vorhanden ist oder ein „significant benefit“ belegt werden kann (Art. 3 der EU-Richtlinie 141/2000).

Janzen, R. W. C.

Arzneiverordnung in der Praxis - Band 36 - Ausgabe 3 - Mai 2009 53

Heft 3 / 2016

„Off-Label-Use im Behandlungsalltag“: Off-Label-Use begegnen alle früher oder später im klinischen Alltag. 2016 gab ein Artikel in AVP einen umfassenden Einblick in die Thematik.

Arzneiverordnung in der Praxis | Band 43 | Heft 3 | Juli 2016

127

Körperliche Aktivität als Medikament

Physical activity as treatment

Zusammenfassung

Regelmäßige körperliche Aktivität wurde in zahlreichen prospektiven Kohortenstudien in den letzten Jahrzehnten untersucht. Übereinstimmend ergaben Studien an insgesamt über einer Million Probanden, dass durch körperliche Aktivität Gesamtmorbidität und -mortalität im Vergleich zu körperlich Inaktiven um 30–40 % gesenkt werden können. Dies gilt auch für eine größere Zahl von Krankheiten. Neben Prävention und Rehabilitation wird körperliche Aktivität zunehmend als Therapie bei Krankheiten mit guten Erfolgen eingesetzt. Dies gilt für kardiovaskuläre Erkrankungen, aber auch für andere wie Stoffwechsel-, neurologisch-psychiatrische und viele andere Erkrankungen. Daraus entwickelte sich der Ansatz, körperliche Aktivität mit einem Rezept zu verordnen. Hierfür sind sportmedizinische Kenntnisse erforderlich. Der Einsatz dieses Rezeptes wird auch in Deutschland nachdrücklich empfohlen sowohl unter klinischen als auch unter ambulanten Bedingungen.

Abstract

Regular physical activity has been studied in many and large prospective cohort studies over the last decades. Taken together, more than a million subjects have been included and demonstrated a risk reduction with regard to morbidity and mortality of about 30 to 40%. This holds true for many diseases as well as for prevention and rehabilitation. Physical activity is also used for treatment of many diseases with positive results. This can be shown for many diseases such as cardiopulmonary, metabolic or neurologic/psychiatric diseases. Based on this approach, the exercise prescription was developed and is nowadays introduced to many European countries as exercise prescription for health. Details have been published by the European Federation of Sports Medicine (EFSMA) (12). Exercise prescription is strongly recommended for inpatients and discharged patients as well as for outpatients.

Einleitung

Im Rahmen der konservativen Medizin fächer wie Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Kardiologie, Neurologie oder Orthopädie erfolgt die Therapie bevorzugt mit Medikamenten, sofern keine Interventionen mit Endoskop, Katheter oder Operation notwendig oder möglich sind. Im Entlassungsbrief von Patienten aus diesen Abteilungen werden nicht selten vier bis sechs oder auch mehr als weitere Therapie empfohlen. Gelegentlich werden nicht medikamentöse Maßnahmen wie Physiotherapie angeraten. Berichte aus Rehakliniken empfehlen „sogar“ Änderungen des Lebensstils.

Scheinbar unbemerkt in der Klinik sind die Ergebnisse einer großen Zahl von prospektiven Kohortenstudien zur Wirkung von regelmäßiger körperlicher Aktivität geblieben, die seit nun mehr als 30 Jahren publiziert wurden und die an über einer Million von Probanden den gesundheitlichen Nutzen von Bewegung und körperlicher Aktivität für Prävention und zur Therapie bei vielen Krankheiten mit hoher Evidenz nachgewiesen haben (1-4). Es gilt heute als gesichert, dass Bewegungsmangel oder lange Sitzzeiten neben dem Rauchen die wichtigsten Risikofaktoren für verschiedene Krankheiten darstellen.

Gesundheit als eigenverantwortliches Verhalten

Die operationale Definition der Gesundheit setzt sich zusammen aus der Genetik (ca. 15 %), den Umwelteinflüssen allgemein, dem medizinischen Umfeld, der Wohn- und Le-

Löllgen, H.
Wismach, J.
Bacht, N.

Heft 3 / 2018

„Körperliche Aktivität als Medikament“: „Der Effekt körperlicher Aktivität auf die Gesundheit ist evident, ist das Thema überhaupt interessant?“ fragten wir uns 2018. Der Artikel ist einer der am häufigsten aufgerufenen Artikel in AVP und zudem auch der Beitrag, der am häufigsten nachgedruckt wurde, insbesondere von Laienzeitschriften von u. a. Sportvereinen.