



Verordnungspraxis

## Tablettengabe mit Unbekannten



### STANDPUNKT

Osteoporosetherapie:  
Rechtzeitig handeln!

### FORSCHUNG & PRAXIS

Insomnie: Endlich wieder  
durchschlafen

### DIALOG

Fluorchinolone: Vorsicht  
vor dauerhaften Schäden

# Bausteine des Therapieerfolgs

## Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

im Fokus der neuen KVH aktuell-Ausgabe steht ein häufiges Phänomen der Pharmakotherapie: Umfangreiche, oft komplizierte und unzureichend begründete Therapien führen zu mangelnder Wirksamkeit, unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), Notfallaufnahmen und fehlender Therapietreue. Probleme, die gerade bei der Behandlung älterer, polymorbider Patienten und Beteiligung mehrerer Ärzte auftreten – und das trotz eigentlich korrekter Diagnosestellung und der Auswahl geeigneter Arzneimittel. Die Folgen sind teilweise gravierend: So lassen sich etwa zwei

**Die Einnahmetreue beträgt bei der Pharmakotherapie chronischer Krankheiten nur 50 Prozent.**

Drittel aller vermeidbaren stationären Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz und KHK auf eine schlechte Adhärenz zurückführen. Wie Polypragmasie, Wirkungsminde- rung, UAWs oder fehlende Adhärenz vermeidbar sind, beschreiben die Autoren unseres Schwerpunktthemas zur „Verordnungspraxis“ sowie das Special „Adhärenz“, für das wir Prof. Martin Schulz, den Vorsitzenden der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker und Geschäftsführer des Geschäftsbereichs Arzneimittel der ABDA, gewinnen konnten. Die in den Beiträgen genannten Tipps und konkreten

Handlungsempfehlungen sollen Ihnen als mögliche Anregungen für das Therapiemanagement im Behandlungsalltag dienen.

Ein weiteres Thema, das uns immer wieder beschäftigt, ist die medikamentöse Therapie der Osteoporose. Vor gut einem Jahr hatten wir dazu bereits einen umfangreichen Artikel gebracht, der die Diskrepanz zwischen Evidenzlage und Effektivität der medikamentösen Therapien beschrieb. Seitdem erreichten uns zahlreiche Zuschriften, die auf das Problem in der Praxis hinwiesen und die den Handlungsdruck der oft schwer leidenden Patienten betonten. Aus diesem Grund schildert jetzt im Standpunkt auf Seite 20 ein niedergelassener Orthopäde seinen im Rahmen der gültigen S3-Leitlinie praktizierten Therapieansatz.

Ich wünsche Ihnen einen Wissensgewinn für Ihre Praxistätigkeit und viel Spaß beim Lesen.



Ihr Wolfgang LangHeinrich



## SCHWERPUNKT

SEITEN 4–17

Arzneimittelverordnung

**Tablettengabe mit Hindernissen**

---

## NACHRICHTEN

SEITEN 18–19

Radikulopathien: Opioide nur in der Akutphase

---

Körperliche Aktivität: Bewiesen – Bewegung hilft!

---

Herpes Zoster: Wer sollte geimpft werden?

---

## SPECIAL ADHÄRENZ

SEITEN I–VIII

Therapietreue:

**Herausforderungen und Lösungsansätze**

---

## STANDPUNKT

SEITEN 20–24

Osteoporosetherapie: Rechtzeitig handeln!

---

## FORSCHUNG & PRAXIS

SEITEN 25–32

Endoprothesen: Wie lange halten Implantate?

---

Insomnie: Endlich wieder durchschlafen!

---

Arzneimittelaustausch: Substitutionsausschluss

---

Antihistaminika: Indikation Juckreiz?

---

## DIALOG

SEITEN 33–34

Leserbriefe zu Gesundheitsschäden durch Fluorchinolone und Therapiekosten

---

Impressum

---

**Hinweis:** Angaben zu möglichen Interessenkonflikten der Autoren dieses Magazins können bei der Redaktion ([petra.bendrich@kvhessen.de](mailto:petra.bendrich@kvhessen.de)) erfragt werden.

In KVH aktuell genannte geschützte Produktnamen sind, unabhängig davon, ob sie als solche gekennzeichnet sind, Marken und/oder Warenzeichen der jeweiligen Rechteinhaber und somit nicht frei verwendbar. Auf eine Kennzeichnung der Produktnamen mit einem Warenzeichen wird daher verzichtet. Zur besseren Lesbarkeit verwendet KVH aktuell vorwiegend die männliche Sprachform. Selbstverständlich gelten alle Aussagen im gleichen Umfang für weibliche Personen.

## ARZNEIMITTELVORORDNUNG

# Tablettengabe mit Hindernissen

Offensichtlich ist nach Diagnose, richtiger Indikation und Auswahl des Arzneimittels noch nicht Schluss: Es gilt, Einnahmeschemata so einfach wie möglich zu gestalten, die Anzahl der Einnahmen auf ein Mindestmaß zu reduzieren, wo möglich, Kombinationspräparate zu verwenden, und vor allem – dem Patienten genau zu erläutern, warum er was, wann und dann auch wie nehmen soll.

Eine sorgfältige Therapie-Erklärung ist entscheidend. Sonst zeigt die Erfahrung, dass längst nicht alles Verordnete auch (regelmäßig) eingenommen wird. Statintherapien etwa werden nach drei bis vier Jahren von fast jedem zweiten Patienten beendet – um später von drei Vierteln dieser Patienten wieder aufgenommen zu werden.<sup>1</sup> Mag also die Therapietreue (Adhärenz) bei drei Medikamenten noch hoch sein, bricht sie spätestens ab Tablette Nummer fünf stark ein.<sup>2</sup> Eine praxiseigene Positivliste kann daher oft hilfreich sein. Ziel ist, Wirkstoffe mit niedriger NNT (Number Needed to Treat) vor Nichteinnahme zu schützen. Hierbei sollte die Wirksamkeit die Prognose verbessern. Denn verlängert ein Wirkstoff die Lebenserwartung, hat das eine völlig andere Qualität als die Verbesserung von Laborwerten. Zur Wirksamkeit im Alltag gehört jedoch deutlich mehr als gute NNTs: Es braucht ständige ärztliche Motivation sowie Prüfung, ob die aktuellen Therapien weiterhin im Einklang mit den individuellen Lebensumständen, Wünschen und Möglichkeiten des Patienten stehen. Ein Beispiel ist ASS 100, das zur Hauptmahlzeit genommen werden soll. Diese findet aber nicht bei allen Menschen zur gleichen Tageszeit statt (morgens, mittags, abends). Das zeigt, wie individuell der Einnahmeplan sein sollte.

Doch wie gehe ich mit Patienten um, die bereits eingestellt sind, woanders Arzneistoffe empfohlen oder verordnet bekommen oder eine bestimmte Substanz nicht vertragen, andere aus dieser Wirkstoffgruppe aber sehr wohl (Beispiel: CSE-Hemmer)? Wünschenswert sind klare Regelungen und Empfehlungen. Doch lassen sich diese individuellen Bedürfnisse in einem Medikationsplan abbilden? Denn die Beschwerden unserer Patienten wechseln, werden geringer oder nehmen zu. Akutmedikamente (wie Antibiotika) oder operative Eingriffe fordern kurzfristiges Absetzen (wie bei Antikoagulantien, Metformin, Thrombozytenaggregations- oder CSE-Hemmern), Umsetzen (wie bei NM-Heparin) oder eine zusätzliche Medikation (wie bei Schmerzmitteln). Darüber hinaus gilt es selbstverständlich auch, das Wirtschaftlichkeitsgebot, einen eventuellen Zusatznutzen und den Willen des Patienten zu berücksichtigen, und das alles mit möglichst geringem Zeitaufwand. Eine wahre Herkulesaufgabe, die jeder Hausarzt täglich mehrfach leistet. Die Autoren des nachfolgenden Beitrags liefern zu diesem Thema wertvolle Hinweise und Anregungen für die Praxis. Lesen Sie dazu auch das Special zur „Adhärenz“ von Prof. Dr. Martin Schulz. ■

DR. MED. JOACHIM FESSLER

#### Literatur:

1. Vinogradova Y, et al. BMJ 2016; 353: i3305.
2. Burkhard H, Wehling M. HessÄB 2010; 11: 683–93.

## SICHT EINES SPEZIALISTEN

# Fakten zur Pharmakotherapie

Grundkenntnisse pharmakologischer Zusammenhänge tragen dazu bei, die tägliche Tablettenlast für Patienten zu reduzieren. Empfehlungen am Beispiel der Therapie kardiovaskulärer Risikopatienten.

Von Zeit zu Zeit veröffentlichen wir in KVH aktuell ein „Rezept des Monats“. Für gewöhnlich handelt es sich dabei um eine besonders umfangreiche, komplizierte und nur unzureichend begründbare Medikationsempfehlung aus dem Entlassbrief eines Krankenhauses an den Hausarzt. Schon auf den ersten Blick lassen diese Empfehlungen geneigte Leser an der Möglichkeit einer adäquaten Therapietreue unter häuslichen Bedingungen zweifeln. Doch ebenso wundere ich mich als auch in der Klinik tätiger Arzt darüber, mit welch komplexen Therapieschemata die stationär aufgenommenen Patienten ambulant von ihren Haus- und Fachärzten behandelt werden. Es ist allgemein anerkannt, dass eine nicht unerhebliche Zahl von notfallmäßigen stationären Aufnahmen auf unerwünschte

Arzneimittelwirkungen zurückzuführen ist. Es darf jedoch ebenso angenommen werden, dass viele Klinikaufnahmen wegen hypertensiver Krisen, dekompensierter Herzinsuffizienz, entgleistem Diabetes und zahlreicher anderer Hauptdiagnosen deshalb erfolgen, weil die Patienten ihre Medikation nicht adäquat einnehmen. Und das ist wiederum Folge einer kontinuierlichen Abnahme der Therapietreue mit zunehmender Zahl einzunehmender Tabletten.

Warum finde ich auf den von Patienten mitgeführten Medikationsplänen Angaben wie „Amlodipin 5 mg 1-0-1“, „Candesartan 16 mg 1-0-1“ oder „Torasemid 10 mg 1-1/2-0“? Das mag gut gemeintes Feintuning der antihypertensiven Therapie sein, trägt aber zu einer unnötig hohen täglichen Tablettenlast bei. Das wiederum vermindert die Adhärenz und belastet zudem Patienten durch erhöhte Rezeptgebühren. Zur überhöhten Tablettenlast trägt auch die Verordnung von Medikamenten in niedrigen Dosierungen bei, für die kein langfristiger Nutzen besteht. „Simvastatin 10 mg 0-0-1“ ist hierfür nur eines von vielen Beispielen.

## Die Pharmakokinetik

Die Plasmahalbwertszeit eines Medikaments ist eine wichtige Größe in der Pharmakokinetik. Allerdings lässt sich nicht generell von der Angabe zur Halbwertszeit auf die Wirkungsdauer eines Medikaments schließen. Viele der im Folgenden erwähnten Medikamente wirken deutlich länger, als es ihre Plasmahalbwertszeit erwarten lässt. Einerseits kann dies durch aktive Metaboliten bedingt sein, die deutlich längere Halbwertszeiten besitzen als die jeweilige Muttersubstanz. Oder Substanzen weisen eine starke Rezeptorbindung, Enzymhemmung oder andere spezifische Effekte auf und wirken dort deutlich über eine eher kurze Plasmahalbwertszeit hinaus. Andere Medikamente werden nur sehr langsam aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen und haben daher eine protrahierte Wirkung. Akku-

mulation in Zielgeweben, irreversible Effekte bis zum Untergang der Zielzelle und auch die Höhe der Dosis können weitere Faktoren sein, die Einfluss auf die Wirkungsdauer eines Medikaments haben. Dadurch kann diese so deutlich über eine relativ kurze Plasmahalbwertszeit hinaus verlängert sein, dass eine einmal tägliche Gabe ausreichend ist.

Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass die im Folgenden erwähnten Kosten einer „defined daily dose“ (DDD) nicht generell mit den Tagestherapiekosten übereinstimmen. So besteht oft eine Diskrepanz zwischen der WHO-DDD einer Substanz (Beispiel: Ramipril 2,5 mg) und der überwiegend in Deutschland verordneten Tagesdosis (Beispiel: Ramipril 5 mg). Aber der Unterschied zwischen kostengünstigen und teuren Präparaten sollte deutlich werden. Alle Kostenangaben sind Angaben des Arzneiverordnungs-Reports 2018.

### Antihypertensive Basistherapie

Die antihypertensive Therapie ist erfreulicherweise sehr preiswert und lässt sich gut strukturieren. Üblicherweise wird mit einem Hemmer des Renin-Angiotensinogen-Systems gestartet, wobei die Kosten pro DDD der in Deutschland am häufigsten verordneten ACE-Hemmer Ramipril (zirka 0,06 Euro), Enalapril (zirka 0,10 Euro) und Lisinopril (zirka 0,10 Euro) konkurrenzlos günstig sind, wenn man sie mit allen anderen Medikamenten zur Senkung des kardiovasku-

lär- und Lisinopril. Ebenso wird die Einmalgabe empfohlen für alle Fixkombinationen von ACE-Hemmern und AT1-Blockern mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid (HCT) und/oder dem Kalziumantagonisten Amlodipin. Amlodipin hat eine Plasmahalbwertszeit von etwa 40 Stunden, sodass eine mehr als einmal tägliche Einnahme jeder rationalen Begründung entbehrt! Fixkombinationen sollten sich in der antihypertensiven Therapie günstig auf die Therapietreue auswirken. Fixe Zweierkombinationen von ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker mit HCT sind zumeist preiswerter als die freie Kombination. Wohingegen die fixe Zweierkombination mit Amlodipin (zirka 0,55 Euro pro DDD für Ramipril plus Amlodipin) stets teurer als die freie Kombination ist (DDD Amlodipin zirka 0,09 Euro). Es bleibt dem verordnenden Arzt überlassen, dies als Kriterium für das Verordnungsverhalten zu berücksichtigen oder angesichts des insgesamt niedrigen Preisniveaus außer Acht zu lassen. Insbesondere aber bei den Kombinationen von AT1-Blockern mit Amlodipin sowie den noch zusätzlich HCT enthaltenden Dreierkombinationen ist die Preisspanne pro DDD sehr groß (0,41–1,23 Euro) und bedarf daher der Beachtung.

Sinnvoll erscheint die initiale Dosisfindung mit der freien Kombination vor einer möglichen Entscheidung für die Fixkombination. Generell gilt, dass die geringe Dosis eines Diuretikums in der rein antihypertensiven Therapie ausreichend ist, also zum Beispiel

TÄGLICHE EINMALGABE AUSREICHEND	
Antihypertensiva	Orale Antidiabetika
Ramipril, Enalapril, Lisinopril	Empagliflozin, Dapagliflozin
Candesartan, Valsartan, Telmisartan	Glimepirid
Amlodipin, Lercanidipin	Sitagliptin, Saxagliptin
Hydrochlorothiazid, Torasemid, Spironolacton	
Clonidin (retardiert)	
Doxazosin	

lären Risikos vergleicht (mit der Ausnahme von ASS 100 mg, s. u.). Alle drei Präparate sind aufgrund ihrer Wirkdauer für die einmal tägliche Gabe geeignet und sollten daher auch so verordnet werden (siehe Tabelle). Es gibt daher keinen überzeugenden Grund für eine Verordnung von Ramipril 2,5 mg 1-0-1 bei einer klinisch relevanten Halbwertszeit von 13 bis 17 Stunden.

Sinngemäß gilt das Gleiche für die in Deutschland am häufigsten verordneten Angiotensinrezeptorantagonisten (AT1-Blocker) Candesartan, Valsartan, Losartan und Telmisartan. Die Tagestherapiekosten pro DDD von Candesartan (0,12 Euro) und Valsartan (0,13 Euro) liegen dabei annähernd auf dem niedrigen Niveau der ACE-Hemmer Enala-

12,5 mg HCT oder 2,5 mg Torasemid. Fällt die Entscheidung für ein Schleifendiuretikum, so erhält Torasemid aufgrund der längeren Wirkdauer (Einmalgabe ausreichend) den Vorzug. Es ist jedoch nicht als Fixkombination erhältlich. Bei einem Großteil der Patienten lässt sich also die antihypertensive Therapie selbst bei einer Dreierkombination von ACE-Hemmer oder AT1-Blocker, Kalziumantagonist und Diuretikum mit zumeist zwei Tabletten täglich und damit verbundenen täglichen Gesamtkosten für die DDD von weniger als 0,30 Euro verordnen. Sorgt man sich um eine zu starke Wirkung bei gleichzeitiger Einnahme aller Wirkstoffe am Morgen oder beklagen sich Patienten darüber, so kann beispielsweise eine Fixkombination von Ramipril und HCT morgens und

Amlodipin abends eingenommen werden. Allerdings scheint nach eigener Erfahrung die Adhärenz für die abendliche Verordnung oft schlechter zu sein als für die morgendliche Einnahme.

### Jenseits der antihypertensiven Dreierkombination

Reicht zur Blutdrucksenkung eine Dreierkombination nicht aus oder gibt es Indikationen für die Einbeziehung anderer Präparate (wie Betablocker statt Kalziumantagonist bei Herzinsuffizienz und/oder nach Myokardinfarkt), so stehen auch hier etliche Präparate mit langer Wirkdauer und damit verbundener Möglichkeit der einmal täglichen Einnahme zur Verfügung. Das gilt bei den Betablockern insbesondere für Bisoprolol (zirka 0,25 Euro pro DDD). Für eine zweimal tägliche Verordnung von Bisoprolol gibt es keine überzeugende Begründung! Gleiches gilt für den Aldosteronantagonisten Spironolacton in der Behandlung von Herzinsuffizienz oder therapieresistiver Hypertonie.

Für alle bisher genannten Substanzen findet sich auch in Beipackzettel, Fachinformation und Roter Liste an keiner Stelle die Empfehlung zur mehrfach täglichen Einnahme. Stets wird die einmal tägliche Einnahme empfohlen, wie sie auch in den früheren Zulassungsstudien der jeweiligen Medikamente und in den mit den einzelnen Substanzen durchgeführten Endpunktstudien verordnet wurde.

Kommen Reserveantihypertensiva zum Einsatz, so kann bei den zentral wirksamen Substanzen Clonidin in retardierter Form einmal täglich gegeben werden. Bei Moxonidin ist im Einzelfall zu entscheiden, ob die kürzere Wirkdauer bei abendlicher Gabe vornehmlich für die nächtliche Blutdrucksenkung genutzt wird oder ob eine zweimal tägliche Gabe erfolgt. Das in der Schwangerschaft bevorzugt eingesetzte Alpha-Methyldopa muss hingegen aufgrund der kurzen Wirkdauer zwei- bis dreimal täglich eingenommen werden. Die Empfehlung zur zweimal täglichen Einnahme gilt auch für die Vasodilatoren Dihydralazin und Minoxidil, während beim Alphablocker Doxazosin eine Einmalgabe ausreichend ist.

### Orale antidiabetische Therapie

Die medikamentöse Blutzuckersenkung ist überwiegend deutlich teurer als die Blutdruckeinstellung. So ist Metformin mit mittleren Kosten von 0,21 Euro pro DDD zwar objektiv sehr kostengünstig, aber dennoch deutlich teurer als Ramipril und somit eher auf dem Niveau der AT1-Blocker angesiedelt. Metformin ist als Antidiabetikum der ersten Wahl gesetzt, erfordert jedoch aufgrund seiner Wirkdauer in der Regel eine zweimal tägliche Einnahme. Die dreimal tägliche Gabe von Metformin sollte nur dann erfolgen, wenn hierdurch nachweislich gegenüber der zweimaligen

Einnahme eine Verbesserung des Stoffwechsels gelingt. Zumeist ist sie verzichtbar und insbesondere bei der zugelassenen Höchstdosis von dreimal 1.000 mg mit einem höheren Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen assoziiert.

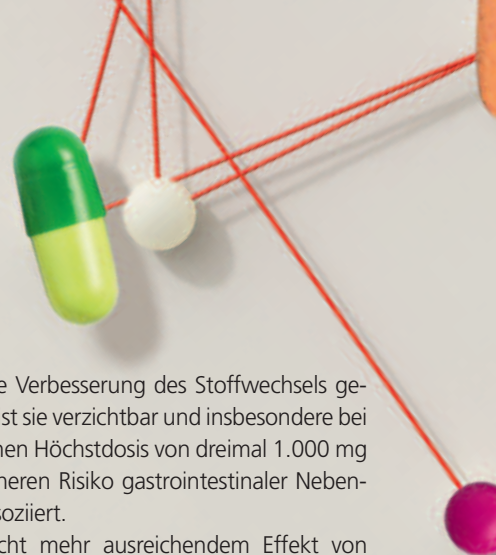
Die bei nicht mehr ausreichendem Effekt von Metformin bevorzugt zum Einsatz kommenden oralen Antidiabetika haben überwiegend eine so lange Wirkdauer, dass nur die einmal tägliche Einnahme empfohlen wird (Tabelle Seite 7). Das gilt für die SGLT2-Inhibitoren Empagliflozin (zirka 2,03 Euro pro DDD) und Dapagliflozin (zirka 1,13 Euro pro DDD) ebenso wie für den Sulfonylharnstoff Glimperid (zirka 0,14 Euro pro DDD) und die DPP4-Inhibitoren Sitagliptin (zirka 1,53 Euro pro DDD) und Saxagliptin (zirka 1,38 Euro pro DDD). Letztere sind ebenso wie Dapagliflozin auch als Fixkombination mit Metformin verfügbar, die dann zweimal täglich eingenommen wird und im Vergleich zur freien Kombination etwas kostengünstiger ist.

Wesentliches Kriterium für die Auswahl des Medikaments ist jedoch die sehr unterschiedliche Evidenz aus Endpunktstudien. So ist etwa bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung dem SGLT2-Inhibitor Empagliflozin eindeutig der Vorzug gegenüber DPP4-Inhibitoren zu geben, auch wenn dieses Präparat nicht in einer komfortablen Fixkombination mit Metformin verfügbar ist.

### Injizierbare antidiabetische Therapie

Ist eine injizierbare Therapie des Typ-2-Diabetes erforderlich, so sollte in der Regel zunächst ein GLP-1-Rezeptoragonist verordnet werden, bevor eine Insulintherapie eingeleitet wird. Hier sind Präparate verfügbar, die ein- oder zweimal täglich oder nur einmal wöchentlich injiziert werden müssen. Naturgemäß wird letztere Variante von vielen Patienten bevorzugt, wobei jedoch auch hier die Datenlage aus Endpunktstudien berücksichtigt werden sollte, die für Liraglutid (einmal täglich, zirka 3,61 Euro pro DDD) und Dulaglutid (einmal wöchentlich, zirka 2,67 Euro pro DDD) am günstigsten ist.

Der Start einer Insulintherapie erfolgt beim Typ-2-Diabetes zumeist mit der einmaligen Gabe eines Basalinsulins oder lang wirksamen Insulinanalogons. Während NPH-Insulin oder Insulin detemir in der Regel zur Nacht verabreicht werden, ist die Injektionszeit bei Insulin glargin und Insulin degludec frei wählbar. Die Injektion kann also je nach Präferenz des Patienten morgens, abends oder zur Nacht erfolgen. Komplexe Therapieschemata, wie im Sinne der intensivierten Insulintherapie, sind angesichts der vielen anderen medikamentösen Op-





tionen mittlerweile bei deutlich weniger Patienten mit Typ-2-Diabetes erforderlich als noch vor einigen Jahren. Sie erfordern eine mehrfach tägliche Blutzuckermessung. Der Verzicht auf eine zu straffe Blutzuckereinstellung mit Insulin insbesondere im höheren Lebensalter schont nicht nur finanzielle Ressourcen, sondern ist auch für den Patienten weniger belastend und mit einem geringeren Risiko für schwere Hypoglykämien assoziiert.

### Lipidsenker

Unter Lipidsenkung ist vorwiegend eine Statintherapie zur Absenkung des LDL-Cholesterins zu verstehen, die entweder in den jeweiligen Zielbereich (treat to target) oder mit einer ausreichend hohen Dosis erfolgt, um eine LDL-Senkung um mindestens 30 Prozent (mittlere Dosis) oder um mindestens 50 Prozent (Hochdosistherapie) zu erreichen. Die letztere Strategie, die auch mit „fire and forget“ umschrieben wird, setzt die Kenntnis der lipidsenkenden Potenz der einzelnen Präparate voraus. Eine Hochdosistherapie, wie sie etwa bei einem Patienten nach Myokardinfarkt empfohlen wird, ist nur mit mindestens 40 mg Atorvastatin oder 20 mg Rosuvastatin möglich, während die anderen Statine selbst in ihren höchsten Dosierungen in der Monotherapie in der Regel keine Absenkung des LDL-Cholesterins um 50 Prozent vom Ausgangswert bewirken (Tabelle unten).

Atorvastatin (zirka 0,13 Euro pro DDD) und Rosuvastatin (zirka 0,19 Euro pro DDD) haben zusätzlich zu ihrer Potenz den Vorteil einer sehr langen Halbwertszeit, sodass für sie die traditionelle Empfehlung einer abendlichen Einnahme entfallen kann, wohin-

gegen diese für Simvastatin (zirka 0,19 Euro), Pravastatin (zirka 0,21 Euro), Fluvastatin (zirka 0,22 Euro) sowie das nur noch selten eingesetzte Lovastatin (zirka 0,32 Euro) weiter empfohlen wird. Generell gilt: Die einmal tägliche Gabe ist bei allen Statinen ausreichend. Kosten sind eher kein Kriterium bei der Entscheidung für ein bestimmtes Präparat, sondern vornehmlich Potenz und individuelle Verträglichkeit. Nicht nachvollziehbar ist, warum immer noch Simvastatin und Pravastatin als Leitsubstanzen empfohlen werden, obgleich mit diesen keine Hochdosistherapie möglich ist, wo sie eigentlich indiziert wäre.

Wird die erforderliche Statindosis nicht toleriert oder das Therapieziel mit einer Statinmonotherapie nicht erreicht, so kann zusätzlich Ezetimib verordnet werden (DDD formal noch 1,72 Euro für das Originalpräparat, aktuell nach Verfügbarkeit von Generika Tagestherapiekosten 0,45-1,76 Euro). Zwar sind auch hier im Sinne von Tablettenzahl und Therapie-treue Fixkombinationen mit Statinen verfügbar, die freien Kombinationen sind aber zum Teil erheblich kostengünstiger. Ist zur zusätzlichen Senkung deutlich erhöhter Triglyzeride die zusätzliche Gabe eines Fibrats erforderlich, sollte dieses morgens und das Statin abends genommen werden. Dadurch lassen sich Interaktionen und das Risiko muskulärer Nebenwirkungen möglichst gering halten. Am besten verträglich ist hierbei die Kombination von Fenofibrat (zirka 0,34 Euro pro DDD) oder Bezafibrat (zirka 0,41 Euro pro DDD) mit Fluvastatin oder Pravastatin, sofern die Potenz dieser schwächeren Statine für die angestrebte LDL-Senkung ausreicht.

### Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen

Bekanntlich hält der Effekt von ASS in der normalerweise niedrigen Dosis auf die Thrombozytenaggregationshemmung deutlich länger an als die

OPTIONEN DER LDL-SENKUNG MIT STATINEN	
<b>Hochdosis-Statintherapie für LDL-Senkung <math>\geq</math> 50 % vom Ausgangswert</b>	
Atorvastatin	40–80 mg
Rosuvastatin	20–40 mg
<b>Statintherapie in mittlerer Dosis für LDL-Senkung <math>\geq</math> 30 % vom Ausgangswert</b>	
Simvastatin	20–40 mg
Pravastatin	40–80 mg
Fluvastatin	80 mg
Lovastatin	40 mg
Atorvastatin	10–20 mg
Rosuvastatin	5–10 mg

Für eine Statintherapie in niedriger Dosis (LDL-Senkung  $<$  30 %) gibt es keine Evidenz aus Endpunktstudien! (Gilt z. B. für Simvastatin 10 mg, Pravastatin 10–20 mg, Fluvastatin 20–40 mg, Lovastatin 10–20 mg.)

analgetische oder antipyretische Wirkung der Substanz. So ist bei ASS im Rahmen der kardiovaskulären Prävention bei Hochrisikopatienten die einmal tägliche Gabe völlig ausreichend (zirka 0,03 Euro pro DDD). Gleiches gilt für Clopidogrel (zirka 0,34 Euro pro DDD). Die Empfehlungen zur Dauer einer doppelten Plättchenhemmung nach Stentimplantation und bei anderen Indikationen sind unterschiedlich und verdienen jeweils sorgfältige Beachtung, am ehesten gemäß Empfehlung der entlassenden Klinik nach einem akuten Ereignis. Stets sollte die Indikation kritisch hinterfragt werden, wenn mehr als ein Jahr nach einem akuten Ereignis noch eine doppelte Plättchenhemmung vom Patienten eingenommen wird.

Phenprocoumon (zirka 0,16 Euro pro DDD) wird grundsätzlich nur einmal täglich genommen. Dazu kommen naturgemäß noch Kosten und Aufwand für die regelmäßige INR-Kontrolle. Bei den neuen und deutlich teureren oralen Antikoagulanzen (NOAKs) gibt es Präparate zur vorwiegend einmal (Rivaroxaban zirka 3,36 Euro pro DDD; Edoxaban zirka 3,14 Euro pro DDD) oder zweimal (Apixaban zirka 3,45 Euro pro DDD; Dabigatran zirka 3,68 Euro pro DDD) täglichen Einnahme. Zwar erscheint auch hier die einmal tägliche Einnahme im Sinne des Patienten wünschenswert, zu beachten sind bei der Auswahl von Präparat und Dosis jedoch auch andere Faktoren wie unter anderem die unterschiedliche Dosierung je nach exakter Indikation, Anpassung bei Niereninsuffizienz, Status der Nutzenbewertung.

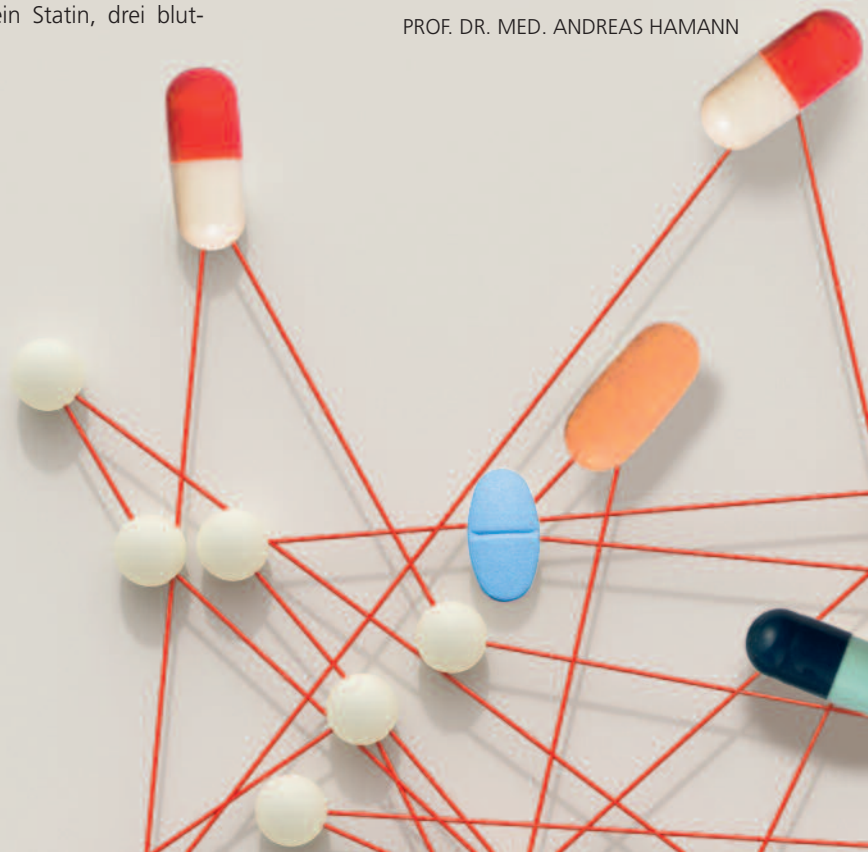
### Fazit und Ausblick

2003 wurde das Konzept der „Polypill“ für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen postuliert. Diese sah in einer Tablette ein Statin, drei blut-

drucksenkende Substanzen (Thiaziddiuretikum, Betablocker, ACE-Hemmer mit jeweils der Hälfte einer üblichen Dosis) sowie Folsäure zur Senkung des Homocysteins und den Thrombozytenaggregationshemmer ASS vor. Die Autoren gingen seinerzeit davon aus, dass durch Verabreichung an alle Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung sowie alle noch nicht Erkrankten ab dem Alter von 55 Jahren über 80 Prozent der Herzinfarkte und Schlaganfälle verhindert werden könnten.

Studien mit derartigen Strategien bestätigten die Sinnhaftigkeit eines solchen Ansatzes, der sich aber bisher nicht durchsetzen konnte. Am ehesten erscheint ein solcher Weg für Länder mit stark limitierten finanziellen Ressourcen realisierbar. Denn das Konzept der Polypill ist nicht nur pragmatisch, sondern auch kostengünstig. In den hoch entwickelten Ländern dominieren die Sicherheitsbedenken gegenüber diesem Konzept. Man kann nur darüber spekulieren oder bestenfalls Modellrechnungen anstellen, ob eine höhere Nebenwirkungsrate durch die bessere Therapietreue und das häufigere Erreichen therapeutischer Ziele in der kardiovaskulären Prävention aufgewogen würde. Einstweilen müssen wir also noch mit den separat zu verordnenden Substanzen umgehen. Dennoch gibt es auch hier viele Optionen, die Tablettenlast für die Patienten möglichst gering zu halten und damit bei möglichst hoher Sicherheit die Therapietreue zu erhöhen. Die Einmalgabe von Medikamenten dort, wo sie aufgrund der Wirkungsdauer völlig ausreicht, erscheint gerade bei multimorbiden Patienten geboten. Die genannten Beispiele im Rahmen der Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren lassen sich auch auf etlichen anderen Indikationsgebieten ergänzen. ■

PROF. DR. MED. ANDREAS HAMANN



## SICHT EINES GENERALISTEN

# Arzneimittel in der täglichen Praxis

Leitliniengerechte Pharmakotherapie führt bei Menschen mit mehr als einer Erkrankung rasch in die Multimedikation. Zur Vermeidung von Polypragmasie, Wirkungsauslöschung oder unerwünschten Arzneiwirkungen gibt es viele Ansätze. Die regelmäßige kritische Prüfung unserer Medikationspläne ist hierzu ein wichtiger Schritt.

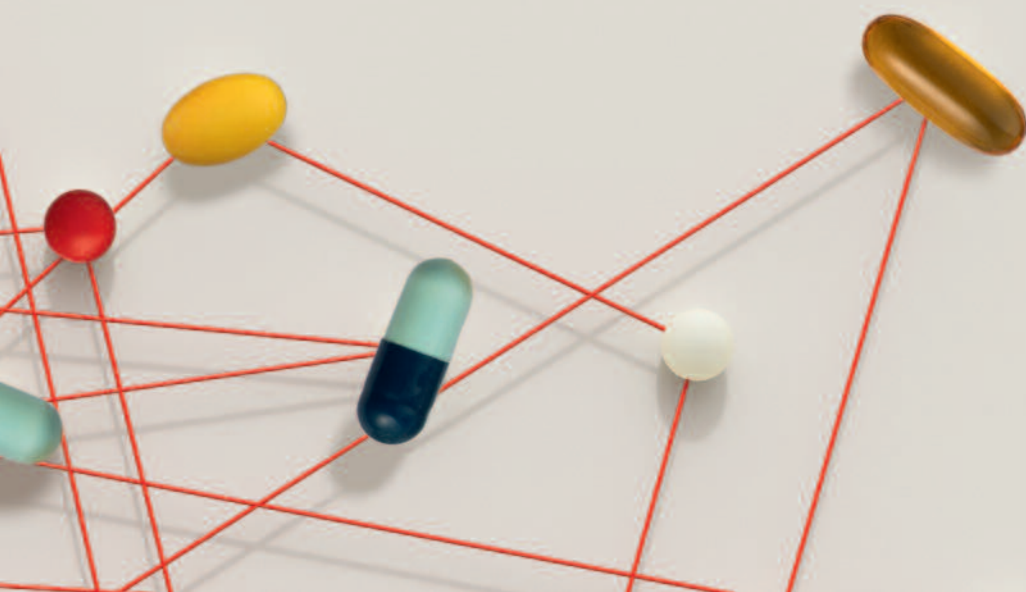
Die folgenden typischen Therapiesituationen nehmen Bezug auf gängige leitlinienempfohlene Wirkstoffe. Wertungen zu einzelnen Wirkstoffen oder Präparaten sind beabsichtigt, stellen aber immer und ausschließlich die eigene Meinung des Autors dar.

## ACE-Hemmer

ACE-Hemmer (Prilate) sind Sartanen immer vorzuziehen. Als Prodrugs mit lang wirkenden aktiven Metaboliten (HWZ über 10–12 h) ist die tägliche Einmalgabe ausreichend. Prilate senkten die Morbidität und Mortalität bei arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz und nach Herzinfarkt. Bei linksventrikulärer Dysfunktion ist ihr Nutzen vom Blutdruck unabhän-

gig. Bei etwa 15–30 Prozent aller Patienten tritt ein bradykininvermittelter Reizhusten auf. Der Lungenkrebsverdacht (Hicks, BMJ 2018) ist mittlerweile vom Tisch. Angioödeme (bis etwa 2 Prozent der Behandlungen) sind selten, jedoch häufiger als bei Sartanen. Die wesentlichen ACE-Hemmer sind Enalapril, Lisinopril und Ramipril. Von diesen drei Leitsubstanzen hat Ramipril die längste Wirkdauer und die stärkste Bindung zum Angiotensin-Konversionsenzym.<sup>1–3</sup> ACE-Hemmer dürfen nicht bei Hämodialyse mit Polyacrylnitril-Dialysemembranen eingesetzt werden.

- In unserer Praxis setzen wir nur Ramipril ein, um die Praxisarzneimittel-Liste kurz zu halten.





### AT1-Blocker

AT1-Blocker (Sartane) sind Ausweichsubstanzen bei Prilathusten. Die tägliche Einmalgabe ist wegen lang wirkender aktiver Metabolite bei jedem der acht Sartane möglich. Sartane sind bei Herzinsuffizienz den Prilaten nicht gleichwertig. Losartan hat noch die beste Datenlage, Valsartan ist Losartan sehr ähnlich. Zu Candesartan ist der Nutzen bei Herzinsuffizienz unklar.<sup>4,5,6</sup> Während die genannten drei Sartane breite Zulassungen haben (sowohl Hypertonie als auch Herzinsuffizienz), sind Epro-, Irbe-, Telmi-, Olme- und Azilsartan Me-Too-Präparate mit schmaler Zulassungs- bzw. Datenlage. Tetrazolring-Sartane sind anfällig für Nitrosaminverunreinigungen (hier: Lo-, Val-, Cande-, Irbe- und Olmesartan). Bei Depression und Psoriasis kann ein Absetzversuch erwogen werden. Olmesartan sollte wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen gemieden werden. Vor der ersten Weiterverordnung sollte in Betracht gezogen werden, dass nicht jedes Sartan wegen Prilathusten verordnet wurde.

■ **In unserer Praxis setzen wir bei Prilathusten nur Losartan ein.**

Prilate und Sartane sollten nicht kombiniert werden. NSAR hemmen die antihypertensive Wirkung beider Stoffgruppen. Bei Personen mit schwarzer Hautfarbe wirken Prilate und Sartane weniger stark,<sup>7</sup> hier sollten Kalziumantagonisten oder Chlortalidon bevorzugt werden. Das RAAS (Renin-Angio-

tensin-Aldosteron-System) hat zentrale Bedeutung in der Blutdruckregulation. Hypertoniker sollten kein Lakritz essen: Das enthaltene Glycyrrhizin hat aldosteronerge Wirkung.<sup>8</sup> Gelegentlich lassen sich (trotz 3-fach-Kombination) hypertensive Werte durch probatorische Gabe von 50 mg Spironolacton mühelos senken. Vor einer Spironolacton-Dauertherapie muss ein Conn-Adenom ausgeschlossen werden.

### Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten werden im Wesentlichen als Blutdrucksenker oder Antianginosa bei symptomatischer stabiler KHK eingesetzt, solange keine Herzinsuffizienz vorliegt. Für Amlodipin ist die tägliche Einmalgabe wegen sehr langer HWZ (35–50 h) mehr als ausreichend. Über Knöchelödeme wird jede(r) fünfte Amlodipinbehandelte klagen. Beim Ausweichpräparat Lercanidipin sollen es nur etwa halb so viele Knöchelödeme sein.<sup>9</sup> Auch bei Lercanidipin reicht die Einmalgabe am Tag aus (HWZ: 9 h). Die Bioverfügbarkeit ist vom Fettgehalt der Mahlzeiten abhängig: Lercanidipin sollte vor dem Essen eingenommen werden.<sup>1</sup> Die Abendgabe beider Wirkstoffe ist bei fehlender Absenkung des Nacht-Blutdrucks (sogenanntes Non-Dipping in der 24-Stunden-Blutdruckmessung) sinnvoll.

■ **In unserer Praxis bevorzugen wir Amlodipin, idealerweise als Kombipräparat mit Ramipril.**

## Diuretika

Diuretika verstärken die blutdrucksenkende Wirkung von Prilaten und Sartanen. Thiazide sind (wie alle Diuretika) vorlastsenkend – mit einer unteren Wirkungsgrenze bei eGFR < 30 ml/min. Kombipräparate mit Hydrochlorothiazid (HCT) können die Einnahmetreue verbessern. Für das länger und stärker wirkende Chlortalidon (Hygroton) gibt es entsprechende Kombipräparate leider nicht. HCT ist unter Hautkrebsverdacht geraten: Nach fünf Jahren Dauereinnahme von täglich 25 mg HCT könnte das Risiko für Basaliome 1,03-fach und das Risiko für Spinaliome 1,5-fach erhöht sein. Die retrospektive Registerstudie hat Schwächen. Für die in der Presse berichteten Risikoraten bräuchte es mehr als die doppelte Kumulativdosis (über 100 Gramm!). Eine Therapieumstellung mit der Gefahr von vermehrten Blutdruck-Komplikationen soll laut AKdÄ nicht generell erfolgen.<sup>10</sup> Wir informieren unsere Patienten über dieses geringe Risiko und achten auf regelmäßiges Hautkrebscreening.

- **Bei negativer Anamnese für weißen Hautkrebs (Basaliome, Spinaliome) empfehlen wir unseren Patienten die Weiterführung von Prilat/HCT-Kombipräparaten.**

Selbst eine **schwergradige Niereninsuffizienz** bedeutet nicht automatisch Diuretikagabe. Niereninsuffiziente Patienten sollten explizit vom „Nierenspülen“ abgehalten werden. Einfuhrmengen über zwei Liter/Tag bringen nichts, führen aber meist zur Dosissteigerung von potenziell nierenbelastenden Schleifendiuretika. Warnungen vor (meist rezeptfrei gekauften) NSAR sowie vor Kontrastmitteln sind auf dem Medikationsplan gut aufgehoben, gegebenenfalls mit Angabe einer Mindesttrinkmenge. Gerade bei hageren älteren Damen überschätzt die eGFR wegen der bestehenden Sarkopenie die renale Restleistung: Ein „Brown-bag-Check“ der Hausapotheke hilft, Nierenschädliches zu entlarven. Bei deutlicher Überwässerung wirkt Furosemid nur parenteral, die orale Bioverfügbarkeit schwankt zwischen 30 und 60 Prozent. Orales Torasemid ist hierbei die robustere Substanz (Bioverfügbarkeit von etwa 80–90 Prozent mit längerer HWZ von 3–4 h). Die „Furosemid-Resistenz“ bei Dauergabe von Schleifendiuretika zeigt sich durch nachlassende Diurese trotz Dosissteigerungen. Die Resistenz kann durch zusätzliche Thiazid-Gabe, zum Beispiel mit Xipamid 10–20 mg/Tag, durchbrochen werden (sequenzielle Nephronblockade). Die Gabe sollte aber zeitlich begrenzt und unter engmaschigen Elektrolyt-Kontrollen erfolgen. Zusätzlich zur zweitäglichen Eigenkontrolle des Körpergewichts sollte dem Patienten ein klares Gewichtsziel sowie die Telefonnummer der Praxis mitgeteilt wer-

den. Wadenkrämpfe sind häufig, abends etwas salzreicher essen und Magnesium können dagegen helfen. Das für nächtliche Wadenkrämpfe zugelassene Chininsulfat (Limptar N, wird von der GKV erstattet) sollte wegen der Gefahr schwerer allergischer Allgemeinreaktionen mit Leuko- und Thrombopenien nicht verschrieben werden. Eine Hyponatriämie im Labor unter Diuretika ist nicht selten. Wichtig zu wissen: Der Körper reguliert Serumnatrium nicht durch Zufuhr oder Ausscheidung von Kochsalz, sondern durch die Zufuhr oder Ausscheidung von Wasser.<sup>11</sup> Bei Langzeitgabe von Schleifendiuretika raten einige Quellen zur regelmäßigen Gabe von Magnesium.

- **In unserer Praxis bevorzugen wir Torasemid statt Furosemid bei chronischer Wasserretention.**

Die **Herzinsuffizienz** braucht in erster Linie  $\beta$ -Blocker, Prilate, Spironolacton, Torasemid und die Personenwaage: Ein Liter retiniertes Wasser wiegt ein Kilo. Bei wiederholter Dekompensation sollte auf tägliche Gewichtsmessungen zum gleichen Zeitpunkt bestanden werden. Bei mehr als einem Kilogramm/Nacht oder mehr als zwei Kilo in drei Tagen bzw. Zunahme der Dyspnoe sollte der Patient selbstständig gemäß Handlungsanweisung auf dem Medikationsplan handeln – insbesondere für die Wochenenden.<sup>12</sup> Eine frühzeitige Verdopplung der Torasemid-Dosis erleichtert dann die Rekompensation in der Praxis.

Bei chronischer Herzinsuffizienz empfiehlt die NVL-Leitlinie Sacubitril/Valsartan (Entresto) bei Patienten, die eine Ejektionsfraktion (LVEF) unter 35 Prozent haben und symptomatisch unter Prilat plus  $\beta$ -Blocker plus Spironolacton sind. Dies gilt für die NYHA-Stadien II und III. Im Stadium IV reduziert Entresto das kardiale Risiko nicht (Fachinfo<sup>1</sup>, Abs. 5.1). Freilich gehören fluktuierende Beschwerden zum Wesen dieser Erkrankung. Laut PARADIGM-HF-Studie ist die NNT für den primären Endpunkt „Herztod oder Notaufnahme“ genauso hoch wie die NNH für systolische Blutdruckabfälle unter 100 mmHg.<sup>13</sup> Wenn Entresto im Rahmen der NVL-Leitlinie eingesetzt wird, ist es eine Praxisbesonderheit und wird aus dem Budget herausgerechnet.

- **In unserer Praxis sind wir bei Entresto nicht nur wegen des Nebenwirkungsprofils (wie hohe Hypotonierate) zurückhaltend.**

Regelmäßig sollte geprüft werden, ob die Dosierungen der  $\beta$ -Blocker, Prilate beziehungsweise von Spironolacton wirklich angereizt sind (in PARADIGM waren sie es nicht) und deren Bioverfügbarkeit nicht durch intestinale Stauung reduziert ist. Bei Vorhofflimmern reduziert die medikamentöse

Frequenzkontrolle unter 75/min akute Dekompensationen. Sind  $\beta$ -Blocker ausgereizt oder zu bradykardisierend, kann Digitoxin oder in geeigneten Fällen Diltiazem versucht werden. Ivabradin (Procoralan) ist nur bei Sinusrhythmus wirksam und zugelassen. Die Kombination aus schlechter LV-Auswurfleistung und Vorhofflimmern braucht eine funktionierende Schnittstelle zu kardiologischen Kollegen.

### Betablocker

Betablocker sind keine Blutdrucksenker der ersten Wahl. Sie senken den kardialen  $O_2$ -Bedarf und die Herzfrequenz. Die Reduktion der Kontraktilität wird durch den Schutz des Myokards vor zu viel Katecholaminen überkompensiert. Bei Herzinsuffizienz senken kardioselektive Betablocker die Mortalität. Bei chronischer KHK sind sie mit Nitraten und Kalziumantagonisten die Antianginosa der Wahl, verbessern aber nicht die KHK-Mortalität (das können ASS und Statine). Eine Mortalitätsenkung ist nur für die ersten ein bis zwei Jahre nach akutem Myokardinfarkt belegt.<sup>14</sup> Kardioselektive Betablocker bei KHK sind im Zusammenhang mit DM oder COPD nicht kontraindiziert.<sup>15</sup> Das lang wirkende Bisoprolol (HWZ: 11 h) kann dem Metoprolol (HWZ: 5 h) oft vorgezogen werden. Metoprolol ist nur retardiert verfügbar (Succinat oder Tartrat), zudem wird es von 2–7 Prozent der Behandelten untypisch abgebaut (schnelle/langsame CYP2D6-Metabolisierer). Atenolol schützt bei KHK schlechter vor kardiovaskulären Komplikationen als andere Antihypertensiva. Nebivolol ist als Blutdrucksenker nur dritte Wahl. Für die KHK ist es gar nicht, für die Herzinsuffizienz nur über 70 Lebensjahren zugelassen. Für Carvedilol und Sotalol gibt es wenige Nischenindikationen. Alle  $\beta$ -Blocker können eine Psoriasis verstärken.

- **In unserer Praxis setzen wir bei KHK oder Herzinsuffizienz zur  $\beta$ -Blockade nur Bisoprolol ein.**

Bei der **Antikoagulation** wegen Vorhofflimmern sind Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auch elf Jahre nach Erstzulassung von Rivaroxaban allen neuen/direkten oralen Antikoagulanzen (NOAKs/DOAKs) ebenbürtig. Dafür müssen allerdings mindestens sieben von zehn INR-Werten zwischen zwei und drei liegen.<sup>16</sup> Das entspricht einer TTR von etwa 70 Prozent (Time in Therapeutic Range). Die TTR in den NOAK-Zulassungsstudien waren 5–15 Prozent schlechter, was höhere Blutungsraten erklären könnte. Bei Patienten mit mechanischen Herzklappen sind VKA (Phenprocoumon: Marcumar oder Warfarin: Coumadin) alternativlos. NOAKs sind hierbei kontraindiziert. Gleiches gilt für TAVI: Seit Abbruch der GALILEO-Studie sollte Vorhofflimmern nach Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) besser mit VKA statt mit NOAK antikoaguliert werden.<sup>17</sup>

- **Wir glauben, dass Gerinnungskontrollen adhärenzsteigernd wirken, NOAK-Therapien dagegen zur Unterdosierung neigen. Wenn es darauf ankommt, vertraut unsere Praxis auf VKA.**

### Neue orale Antikoagulanzen (NOAKs)

Bei NOAKs bestehen wir in der Regel auf „Rezept gegen GFR-Blutabnahme“, insbesondere aufgrund von Multimedikation und Komorbiditäten dieser Patientengruppe. Alle NOAKs teilen sich den hepatischen Substratabbau (über CYP450 3A4) mit vielen anderen gängigen Wirkstoffen. Dabigatran tut sich durch starke Wirkspiegelschwankungen bei besonders nierenabhängiger Ausscheidung negativ hervor. Protonenpumpenhemmer können dessen Bioverfügbarkeit bis zu 30 Prozent vermindern. Pradaxa-Tabletten dürfen nicht längere Zeit vor Einnahme aus dem Blister genommen werden.<sup>1,16</sup>

Rivaroxaban zeigte die schlechtesten Wirksamkeitsdaten aller NOAK-Zulassungsstudien trotz schlecht eingestellter Warfarin-Vergleichsgruppe. Bei Xarelto gilt: nicht nüchtern nehmen, mit dem Essen ist die Resorption besser.<sup>1</sup> Die Wirkung von Edoxaban (Lixiana) ist bei normaler Nierenfunktion schlechter als bei eGFR unter 60 ml/min.<sup>1,16</sup> Vor ambulanten Eingriffen und bei „nichthohem“ Thromboembolierisiko sollte das NOAK ein bis zwei Tage vorher pausiert werden (3 x HWZ). Bei mittlerem bis hohem Blutungsrisiko sollte das NOAK eher drei Tage vorher pausiert werden (5 x HWZ). Da Eingriffe meist vormittags erfolgen, erleichtert die Morgengabe des NOAK die Vorbereitung. Bridging mit niedrigmolekularem Heparin (NMH, wie Clexane als Off-Label-Use) wird nicht empfohlen. Formal „wirtschaftlich“ sind nur Apixaban (Eliquis) und Edoxaban (Lixiana), da für Xarelto und Pradaxa keine Nutzenbewertung beziehungsweise keine G-BA-Beschlüsse vorliegen. Übrigens sind alle NOAK-Antidote stationäre Notfall-Präparate mit hohem thrombogenem Potenzial – zur Wirkstoffentscheidung taugen sie nicht.

- **In unserer Praxis bevorzugen wir wirtschaftliche NOAKs zur täglichen Einmalgabe (Edoxaban).**

### Thrombozytenaggregationshemmer

Ob zur Thrombozytenaggregationshemmung ASS abends besser verträglich ist als morgens, ist unbewiesen. Es muss immer deutlich vor Ibuprofen und Metamizol/Novaminsulfon genommen werden. Ein ischämisches Ereignis unter ASS ist kein Grund, auf Clopidogrel zu wechseln. Unter Clopidogrel sind Rezidiv-Insulte gleich häufig wie unter ASS. Ist Clopidogrel indiziert, muss zu Beginn aufgesättigt werden (300 mg sind vier Tabletten a 75 mg).<sup>1</sup>

## Cholesterinsenker

Von den sieben Cholesterinsenker (Statinen) sind nur Simvastatin und Pravastatin bei stabiler KHK studienbelegt lebensverlängernd. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist dies allein für Simvastatin nachgewiesen. Für Atorva-, Fluva-, Lova- und Rosuvastatin existieren keine vergleichbaren Nutzenbelege.<sup>18</sup> Zur stärkeren LDL-Senkung durch Rosuvastatin und Atorvastatin fehlt der Nachweis eines relevanten Mehrnutzens. Eine „Dosistitration“ nach LDL-Wert ist unnötig – Standard ist „fire and forget“: Dieser unsägliche Anglizismus meint, dass die Standard-Dosierung ohne wiederholte LDL-Kontrollen ausreicht (bei Simvastatin 40 mg). Muskelschmerzen werden bei Statintherapie in 7–29 Prozent berichtet. Eine symptomfreie Erhöhung der Kreatinkinase (CK) kann bis zum Vier- bis Fünffachen toleriert werden. Simvastatin (oder Atorvastatin) sollte nicht mit Wirkstoffen kombiniert werden, die den Statinabbau über CYP 3A4 hemmen (wie Verapamil, Diltiazem, Makrolidantibiotika, Azol-Antimykotika, HIV-Proteaseinhibitoren, Imatinib). Hier kann Pravastatin (oder Rosuvastatin) eine Option sein.<sup>19</sup> Deshalb sollte auch Statin-Patienten der Pampelmusensaft (Grapefruit) ausgedreht werden: Dieses Obst ist hier nicht gesund. Beim kurz wirkenden Simvastatin ist die Abendgabe ein Muss, das lang wirkende Atorvastatin braucht nicht zwingend abends gegeben zu werden.

- **Dem Wirksamkeitsversprechen der „angepassten“ IMPROVE-IT-Studie zu Ezetimib (wie Ezetrol) vertrauen wir in unserer Praxis nicht: Wir setzen Ezetimib nicht ein.**

## Antidiabetika

Jährlich werden für Antidiabetika etwa 2,3 Milliarden Euro ausgegeben (GKV, 2017): über die Hälfte davon für Insulin, eine halbe Milliarde für Gliptine (DPP4-Hemmer). Beim Typ-2-Diabetes ist die Verhinderung makrovaskulärer Ereignisse quoad vitam therapieentscheidend. Dagegen scheinen lediglich zirka 18 Prozent aller Typ-2-Diabetiker ein besonders hohes mikrovaskuläres Risiko zu haben – gepaart mit starker Insulinresistenz und Steatohepatose. Bei anderen kommt es dagegen schnell zur Insulinbedürftigkeit. Zu dieser Gruppe zählt etwa ein Viertel aller Patienten mit klinischem Typ-2-Diabetes.<sup>20</sup> Der HbA<sub>1c</sub> war „eigentlich“ nie absolutes Behandlungsziel bei Typ-2-Diabetes, der verhinderte Herzinfarkt schon immer.<sup>21</sup> Jeder Mensch mit Typ-2-Diabetes sollte ASS, ein Statin und bei Bedarf einen ACE-Hemmer erhalten. Allerdings ist die reine Diabetes-Diagnose noch kein Risikoäquivalent.<sup>22</sup> Erst ab einem kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko von 15–20 Prozent übertrifft bei ASS und Statinen der Nutzen die Nebenwirkungen. Zur Risikoschätzung existieren diverse Scores. Die Risikoschätzung mittels ARRIBA-Fragebogen (Kriterien: Alter, Rauchen, Cholesterin,

Blutdruck, familiäres Risiko, HbA<sub>1c</sub>-Niveau) ist rasch erstellt, besprochen und ausgedruckt ([www.arriba-hausarzt.de](http://www.arriba-hausarzt.de)).

## DPP4-Hemmer

Kein DPP4-Hemmer hat einen kardiovaskulären Zusatzschutz: weder Sita-, Saxa-, Alo-, Lina- noch Vildagliptin (TECOS, SAVOR, EXAMINE, CARMELINA-Studie).<sup>23,24,25</sup> Glimepirid ist Linagliptin kardiovaskulär ebenbürtig, das heißt für Risikopatienten ebenso unschädlich. In der entsprechenden CARMELINA-Studie mit etwa 7.000 Patienten wurden bis zu 4 mg (!) Glimepirid verwendet. Der Freispruch für die angeblich herzscheidlichen Sulfonylharnstoffe ist demnach belastbar. Sitagliptin ist der einzige DPP4-Hemmer mit Anhalt für geringen Zusatznutzen. Es schützt allenfalls vor Kassenregressen. Vor Infarkten schützt es nicht.

- **In unserer Praxis setzen wir diese nahezu nutzenlose Stoffgruppe nicht ein.**

## SGLT2-Hemmer

Die wesentliche Rationale zum Einsatz beim Typ-2-Diabetes ist der gesicherte kardiovaskuläre Zusatzschutz. Um jährlich einen Infarkt, Apoplex oder Herztod zu verhindern, müssen 190 Patienten mit Empagliflozin oder 760 Patienten mit Dapagliflozin behandelt werden (primäre Studienendpunkte in<sup>26,27</sup>). Entsprechendes wurde für Ertugliflozin oder Canagliflozin so nicht untersucht. Insbesondere zusammen mit Insulin ist die BZ-Senkung oft bemerkenswert – Insulin daher mindestens halbieren oder ganz absetzen. Sulfonylharnstoffe sollten besser ganz abgesetzt werden. Nicht nur wegen der diuretischen Wirkung von etwa 25 mg HCT brauchen Glibflosine gut instruierte Patienten: Die Trinkmenge sollte zirka 1,5 Liter/Tag betragen, gute Hygiene „unten herum“ verhindert Infekte, kohlenhydratarme „Diäten“ sind zu unterlassen.

- **Wir versuchen, Empagliflozin bei Patienten mit Herzinfarkt einzusetzen. Die Möglichkeiten sind durch Indikationsgrenzen von eGFR < 60 bzw. 45 ml/min jedoch begrenzt.**





## GLP-1-Agonisten

GLP-1-Agonisten wirken Glukose- und appetitregulierend über Pankreas und ZNS-Rezeptoren. Schwerpunktpraxen setzen diese (noch?) parenterale Substanzgruppe wegen fehlender Hypoglykämien gern bei Berufskraftfahrern ein. Alle GLP-1-Analoga verzögern die Magenentleerung. Bis zu 20 Prozent der Patienten klagen über Übelkeit. Die Abbruchrate soll bei zirka 5 Prozent liegen, Normgewichtige sind häufiger betroffen. Kontraindikation bei schwerer Herzinsuffizienz. Für zwei der fünf verfügbaren GLP-1-Agonisten (2 x Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid, Semaglutid) hat der G-BA kardiovaskulären Zusatznutzen beschlossen: Es sind Dulaglutid (Trulicity) und Semaglutid (Ozempic). Für Liraglutid (Victoza), den derzeit am meisten beworbenen GLP-1-Agonisten, hat der Hersteller eine Neubewertung veranlasst. Es ist damit derzeit formal „nicht wirtschaftlich“. Zur Verhinderung eines Infarktes, Insultes oder Herzodes jährlich müssen 191 Patienten mit Liraglutid beziehungsweise 91 Patienten mit Semaglutid behandelt werden. Die Indikation sind langzeitdiabetische Risikopatienten, in den Studien hatte die Hälfte bereits einen Infarkt oder Schlaganfall.<sup>28,29</sup>

- **Laut AkdÄ können Inkretin-basierte Arzneimittel als Zweit- oder Drittlinienbehandlung bei Typ-2-Diabetes eine Therapieoption sein (AVP 2019).**

## Insulin

Eine mit Insulin intensivierte HbA<sub>1c</sub>-Senkung unter acht Prozent verbessert bei Langzeitdiabetikern ab acht Diabetesjahren die kardiovaskuläre Mortalität nicht (ACCORD, ADVANCE, VADT<sup>30,31,32</sup>). Warum geben wir also häufig Basalinsulin? Weil es die Glukoseneubildung der Leber reduzieren soll. Das allerdings leistet Metformin genauso – ohne Gewichtszunahme. Außer der Suppression der Glukoneogenese hat Insulin glargin keinen kardiovaskulären Zusatzschutz.<sup>33</sup> Dagegen fehlt für eine weitere „Intensivierung“, insbesondere mit schnell wirkenden Insulinen, seit gut 10 Jahren die Evidenz. Ein Sonderfall ist die Gewichtsabnahme mit sehr hohem HbA<sub>1c</sub>. Positive GAD-Antikörper belegen ab 30 Lebensjahren

einen LADA (latenter autoimmuner Diabetes bei Erwachsenen), der häufiger insulinbedürftig wird. U300-konzentriertes Insulin glargin (Toujeo) soll nur deshalb weniger nächtliche Hypos machen, weil es 10–14 Prozent weniger wirksam ist als Glargin U100 (Lantus, Abasaglar).<sup>21</sup> Insulin degludec (Tresiba) bietet keine klinisch verwertbaren Vorteile: Bei einer 2–3 Tage anhaltenden Wirkung kann es nur mit Verzögerung reduziert oder abgesetzt werden.<sup>1</sup> Der fehlende Zusatznutzen wurde unlängst (G-BA, Mai 2019) bestätigt. Das Biosimilar Abasaglar ist das wirtschaftlichere Glargin.

- **In unserer Praxis versuchen wir die Patienten zu überzeugen, dass jahrelang praktizierte Mischinsulin- und Dosisanpassungsschemata ein Irrtum waren, der ihr Herz nicht geschützt hat.**

## Glimepirid

Lange wurde vertreten, dass Sulfonylharnstoffe Herzinfarkte begünstigen würden.<sup>34</sup> Für Glimepirid ist das widerlegt (s. o.).<sup>25</sup> Im Vergleich zu Insulin wirkt das durch Sulfonylharnstoffe stimulierte Insulin jedoch physiologischer: Direkt vom Pankreas in die Pfortader sezerniert, hemmt es unmittelbar die Glukoseneubildung der Leber. Außerdem wird Pfortaderinsulin in der Leber zum Teil wieder abgebaut, was Hyperinsulinämie verhindert. Bei der Hochrisikogruppe mit ausgeprägter Insulinresistenz kann Glimepirid mehr bringen als exzessive Insulin-Dosiseskalation.

- **In unserer Praxis nutzen wir niedrigdosiertes Glimepirid (1–2 mg, niemals 4 mg!) über einer eGFR > 30 ml/min, um die Nachteile von Basalinsulin zu verhindern.**

## Metformin

Es ist kardiovaskulär protektiv, macht allein keine Hypoglykämien und begünstigt Bestrebungen zur Gewichtsabnahme. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind dosisabhängig, dennoch ist ein Versuch von zwei Gramm abends bei eGFR > 60 ml/min öfter möglich als gedacht. Die Halbwertszeit ist mit fünf Stunden so lang, dass mittägliche Metformingaben verzichtbar sind. Auch deshalb, weil Metformin nicht insulinfreisetzend, sondern glukoneogenesehemmend wirkt.<sup>21,35</sup> Eine hohe Abenddosis ist zur Reduktion der nächtlichen Glukoseproduktion in der Leber sinnvoll. Die Abenddosis kann die Belastung durch gastrointestinale Nebenwirkungen verringern. Die Laktatazidosegefahr über eGFR > 30 ml/min ist gering, wenn es bei Exsikkose pausiert und 48 Stunden vor Eingriffen und Jod-Kontrastmitteln abgesetzt wird. Metformin kann den Vitamin-B12-Spiegel unter Langzeittherapie (zum Beispiel vier Jahre, 2.000 mg täglich) verringern. Ob und wie häufig sich darunter ein klinisch relevanter B12-Mangel ein-



stellt, ist unklar. Fehlt die eindeutige Klinik, ist das MCV (mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen) ungenau. Bei nachgewiesenem schwerwiegendem Mangel kann Vitamin B12 als Ampulle zur Substitution auf Kassenrezept verordnet werden.

### Problematische Kombinationen<sup>1</sup>

- SSRI (selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Sertralin): wirken gerinnungshemmend. Vorsicht bei (oralen) Antikoagulation/OAD oder (dualer) Plättchenhemmung (DAPT).
- Tramadol: Bei gleichzeitiger Gabe von SSRI droht ein Serotoninsyndrom (Fieber, Unruhe, Tremor/Muskelkloni).
- Clopidogrel: Die gleichzeitige Einnahme von Omeprazol mindert die Plättchenhemmung. Als PPI Pantoprazol einsetzen.
- ASS: nicht gleichzeitig oder nach Ibuprofen einnehmen (sonst Wirkverlust von ASS). Zwischen Ibuprofen und ASS sollten mindestens sechs Stunden liegen. Auch Metamizol/Novaminsulfon nicht zusammen mit ASS einnehmen.
- Statine (Simva-/Prava-/Atorva-/Lovastatin): Pausieren bei Therapie mit Makrolidantibiotika oder Azol-Antimykotika.
- Risperidon: Bei Kurzzeitbehandlung einer aggressiv-agitierten Demenz sollten Schleifen-diuretika (Furosemid, Torasemid) pausiert werden (gesteigerte Mortalität).
- Prednisolon: Während Steroide allein wenig ulzerogen sind, steigt bei gleichzeitiger NSAR-Gabe das Risiko für gastroduodenale Ulzera stark an.
- Acetylcystein: Wirkungseinschränkung von Penicillinen und Tetrazyklinen möglich. Ein zweistündiger Einnahmeabstand wird empfohlen.
- Azathioprin: Bei gleichzeitiger Einnahme mit Allopurinol muss die Azathioprinosis verringert oder sicherer Allopurinol pausiert beziehungsweise vermieden werden. ■

DR. MED. STEFAN GRENZ

### Literatur:

1. Fachinformation des jeweiligen Präparats.
2. Ramipril. at 1990; 10: 87–8.
3. www.dosing.de
4. Losartan. at 1995; 11: 107–8.
5. Valsartan. at 1996; 8: 78.
6. Candesartan. at 1997; 12: 127.
7. Ogedegbe G, et al. JAC 2015; 66 (11): 1224–33.
8. DÄ 2000; 97 (10): A596.
9. pharma-kritik 2004; 26 (16), 61–63.
10. www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20181220.pdf
11. Bullmann C. AVP 2016; 43 (4): 188–94.
12. NVL Chronische Herzinsuffizienz 2017. www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de
13. McMurray JJV, PARADIGM-HF Investigators. NEJM 2014; 371: 993–1004.
14. Puymirat E, et al. BMJ 2016; 354: i4801.
15. NVL Chronische KHK 2019. www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de
16. www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/OAKVHF/index.html.
17. Rote-Hand-Brief, Bayer Vital GmbH vom 2.10.2018.
18. www.iqwig.de/download/Arbeitspapier\_Nutzenbewertung\_der\_Statine\_unter\_Beruecksichtigung\_von\_Atovastatin.pdf.
19. Farker K. AVP 2015; 42 (4), 162.
20. Ahlqvist E, et al. Lancet Diab Endocrinol 2018; 6: 361–69.
21. Davies MJ, et al. Consensus report by ADA and EASD. Diabetologia 2018; 61: 2461–98.
22. ASCEND Study Collaborative Group. NEJM 2018; 379: 1529–1539.
23. Richter B. AVP 2017; 44, 3: 112–22.
24. Marx N, et al. Diab Vasc Dis Res 2015; 12 (3): 164–74.
25. www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2019/linagliptin-and-glimepiride.html
26. Zinman B, EMPA-REG OUTCOME Investigators. NEJM 2015; 373: 2117–28.
27. Wiviott SD, DECLARE–TIMI 58 Investigators. NEJM 2019; 380: 347–57.
28. Marso SP, LEADER Trial Investigators. NEJM 2016; 375: 311–22.
29. Marso SP, SUSTAIN-6 Investigators. NEJM 2016; 375: 1834–44.
30. Friedewald WT, ACCORD Study Group. NEJM 2008; 358: 2545–2559.
31. Patel A, ADVANCE Collaborative Group. NEJM 2008; 358: 2560–72.
32. Duckworth W, VADT Investigators. NEJM 2009; 360: 129–39.
33. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin ... NEJM 2012; 367: 319–28.
34. Meinert CL, et al. Diabetes 1970; 19 (Suppl.): 789–830.
35. Miller RA, et al. Biguanides suppress ... Nature 2013; 494: 256–260.

RADIKULOPATHIEN

Opioide nur in der Akutphase

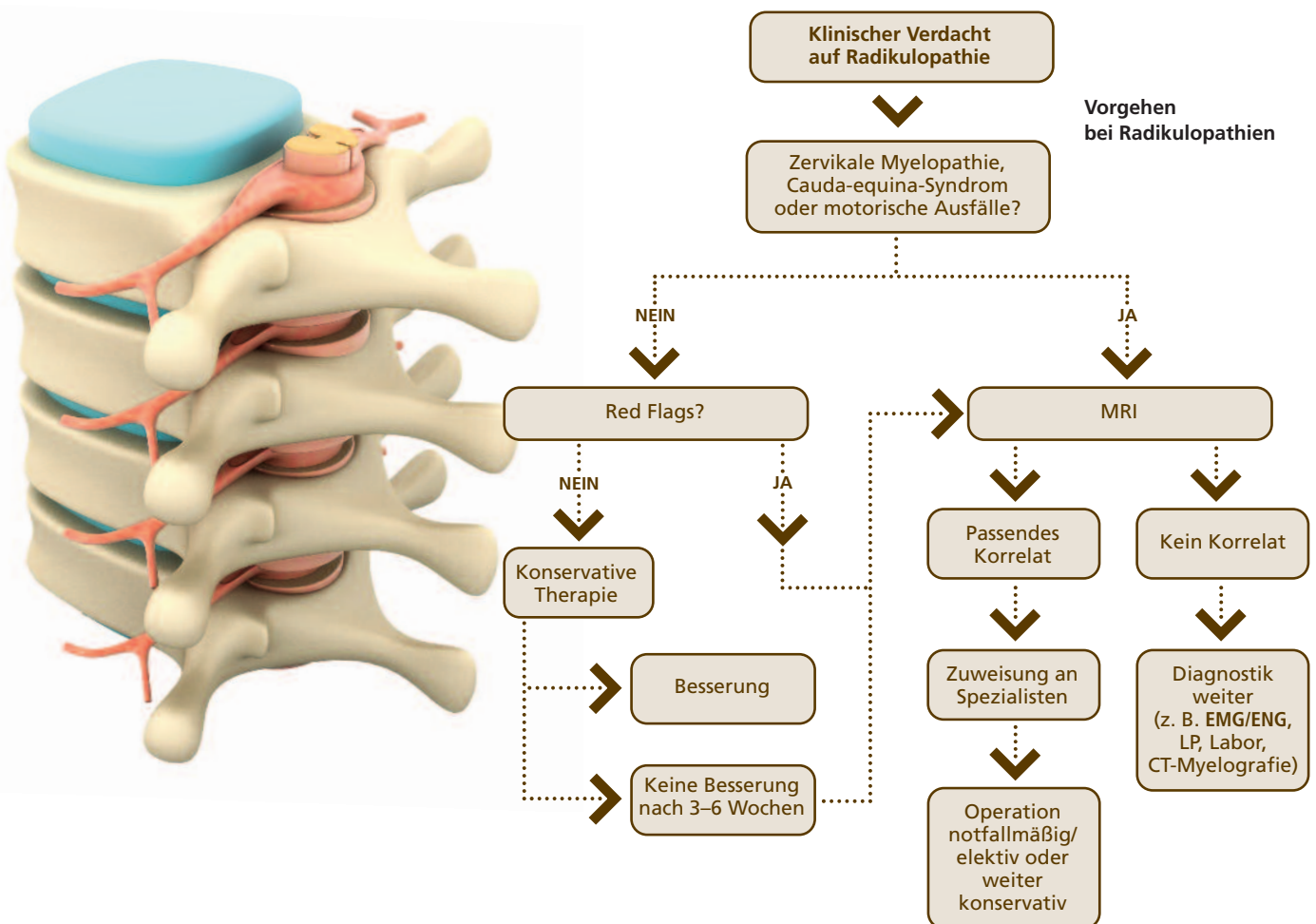
Quellen:

- 1. Zervikale und lumbale Radikulopathien. Swiss Med Forum 2019; 19 (2526): 411–417.
- 2. S2-Leitlinie Lumbale Radikulopathie.

Radikulopathien sind eine häufige Folgeerscheinung degenerativer Wirbelsäulenerkrankung, die geschätzt bei drei bis fünf Prozent aller Erwachsenen auftreten. Können bei der Anamnese Warnsignale („Red Flags“) wie Wirbelkörperfrakturen, bakterielle Infektionen, neurologische Defizite und Tumoren ausgeschlossen werden, kann konservativ therapiert werden. Zum Beispiel mit einer Schmerztherapie nach WHO-Stufenschema, wobei aber Opioide nur kurzfristig in der Akutphase eingesetzt werden sollen. Eine Gefahr stellt die zu lange Verschreibung von Opioiden insbesondere beim lumboradikulären Syndrom dar. Denn mit der Dauer der Einnahme verschlechtert sich auf längere Sicht, in Analogie zum chronischen Rückenschmerz, das Outcome und die Rückkehr an den Arbeitsplatz kann gefährdet sein.<sup>2</sup> Ein Steroidstoßversuch beispielsweise mit Dexamethason 8 mg oral für drei bis fünf Tage kann ebenfalls eine deutliche Schmerzreduktion bewirken. Eine Phy-

siotherapie sollte nach Abklingen der akuten Schmerzphase und Fehlen von hochgradigen neurologischen Defiziten bei Patienten mit zervikaler oder lumbaler Radikulopathie begonnen werden. Patienten sollten dabei insbesondere in der Rückendisziplin – mit einem Fokus auf die Stärkung der paraspinalen Muskulatur und Förderung der Rumpfstabilität – geschult werden. Das Erlernen eines Eigenübungsprogramms ist hier essenziell. Nach Ansicht von Experten der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital Bern, kann bei zervikalen Foramenstenosen das temporäre Anlegen einer entsprechenden Halskrause den radikulären Schmerz lindern.<sup>1</sup> Klassische Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, Übergewicht, chronische Fehlhaltungen und Überbelastungen der Wirbelsäule am Arbeitsplatz oder in der Freizeit sowie die individuelle Fitness sollen angesprochen werden. ■

JENNIFER WATERMANN



Quelle: Swiss Medical Forum 2019;19(2526)

THERAPIETREUE

# Herausforderungen und Lösungsansätze



Ein Großteil der Patienten in der hausärztlichen Versorgung ist multimorbide. Gerade diesen Patienten, die oft mehrere Medikamente einnehmen müssen, fällt die korrekte und dauerhafte Einnahme schwer. Wie können behandelnde Ärzte darauf reagieren und welche Möglichkeiten gibt es, die Arzneimiteleinnahme zu prüfen und zu unterstützen?

Die steigende Anzahl älterer Menschen in Deutschland wird begleitet von einer Zunahme behandlungsbedürftiger chronischer Krankheiten wie Herzinsuffizienz, Hypertonie, Schlaganfall, COPD, Osteoporose, Depression oder kognitiven Störungen.<sup>34</sup> Im Jahr 2016 wurden jedem GKV-Versicherten im Mittel 9,3 Arzneimittelpackungen mit 575 definierten Tagesdosen (DDD) verordnet. Im Durchschnitt wurde jeder über 65 Jahre täglich mit 3,9 DDD verschiedener Arzneimittel behandelt, jeder über 80 Jahre mit 4,6 DDD (Arzneiverordnungs-Report 2017). Die langfristige, regelmäßige und korrekte Einnahme von Arzneimitteln stellt bei chronischen Krankheiten eine wesentliche Voraussetzung für den Therapieerfolg dar. Bei chronischer Polypharmakotherapie beträgt die Therapietreue (synonym Einnahmetreue) allerdings nur etwa 50 Prozent.<sup>2, 5, 12, 15, 19, 31, 34</sup> So zeigen Studien, dass etwa zwei Drittel der vermeidbaren stationären Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz und KHK auf eine schlechte Therapietreue zurückzuführen sind.<sup>9, 13, 34, 35</sup>

### Therapietreue ist messbar

Die Adhärenz kann durch direkte oder indirekte Methoden gemessen werden (Tabelle 2). Direkte Methoden sind die Bestimmung der Serum-, Urin-, Haar- oder Speichelkonzentrationen des Wirkstoffs oder seiner Metaboliten. In der täglichen Routine sind sie jedoch meist nicht anwendbar beziehungsweise (zu) teuer. Zudem geben die Messwerte in Abhängigkeit von der Halbwertszeit nur einen Hinweis zur Einnahme der letzten Stunden, maximal weniger Tage.<sup>34</sup>

Zu den indirekten Methoden gehören Befragungen, Zählen der übrig gebliebenen Tabletten nach einem definierten Zeitraum (pill count), Quantifizierung anhand patientenindividueller Medikationsdateien in der Apotheke oder anhand von Verordnungsbeziehungsweise Arzneimittelabrechnungsdaten, elektronisches Monitoring und Aufzeichnungen der Patienten. Indirekte Methoden überschätzen häufig die Therapietreue. Eine zuverlässige Einschätzung der Therapietreue ist schwierig und wird am ehesten

**Insbesondere bei älteren Patienten mit Polypharmazie kann eine verbesserte Einnahmetreue die Effektivität der Pharmakotherapie steigern und Kosten senken.**

**TABELLE 1: DEFINITIONEN**

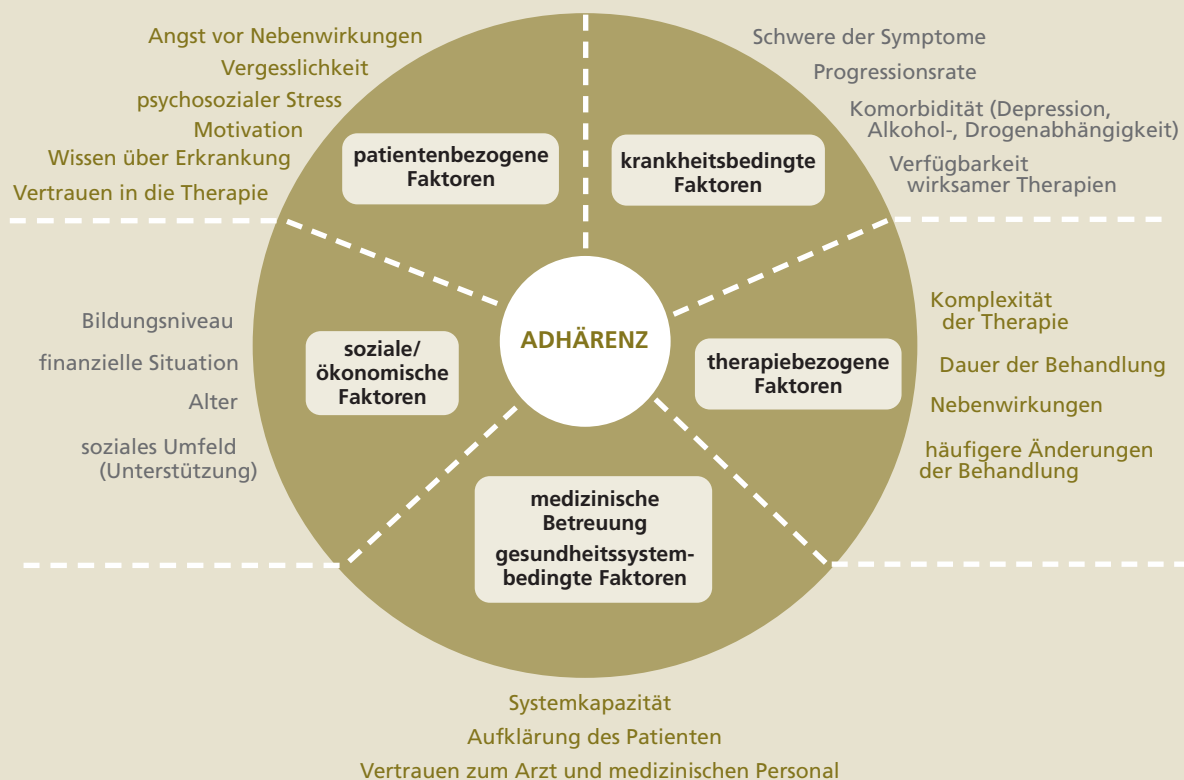
Compliance	Einhaltung der Therapievorgaben durch den Patienten
Adhärenz (engl. adherence = Therapie-/Einnahmetreue)	Einhaltung der mit dem Patienten vereinbarten Maßnahmen
Persistenz (engl. persistence)	Zeitraum zwischen dem Beginn und dem Abbruch der Therapie (durch den Patienten)

**TABELLE 2: METHODEN ZUR ADHÄRENZ-QUANTIFIZIERUNG**

Methoden	Beispiele
direkt	Messung der Wirkstoff-/Metabolit-Konzentration in Plasma/Urin/Speichel
indirekt	Tablettenzählen Patiententagebücher Patientenbefragungen/Selbstauskunft Medikationsdateien, -profil Verordnungsdatenanalysen elektronisches Monitoring

Quellen: Angaben des Autors

## WAS THERAPIETREUE BEEINFLUSST



Quelle: Nach WHO, „Die fünf Dimensionen der Adhärenz“, BGV – Info Gesundheit e. V.: Adhärenz in der Transplantationsmedizin. 2010.

durch eine Kombination verschiedener Messmethoden möglich.<sup>2, 19, 31, 34</sup> Die Einschätzung von Ärzten und Apothekern bezüglich der Therapietreue ihrer Patienten ist übrigens die am wenigsten valide.

### Was Therapietreue beeinflusst

Um die Therapietreue zu verbessern, sollten die individuellen Gründe für eine Non-Adhärenz bekannt sein. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) beschreibt fünf Einflussfaktoren, die die Medikamenten-Adhärenz beeinflussen<sup>31, 34</sup> (siehe Abbildung oben).

So ist eine verminderte Therapietreue (Nichtadhärenz) unter anderem assoziiert mit niedrigem Bildungsniveau. Kostenfaktoren (Zuzahlungen, fehlende Erstattung für Medikamente) können die Adhärenz ebenfalls negativ beeinflussen. Neurologische und psychiatrische Krankheiten ein-

schließlich Demenz erhöhen das Risiko. Zudem sind vor allem Depressionen häufig mit verminderter Adhärenz assoziiert.<sup>6, 10, 27, 34, 36</sup>

Je nach Ursache kann man zwischen beabsichtigter und unbeabsichtigter Nichtadhärenz unterscheiden. Bei der beabsichtigten Nichtadhärenz vermeidet der Patient die Einnahme des Arzneimittels bewusst, beispielsweise aufgrund von fehlender Überzeugung über den Nutzen oder wegen (Angst vor) Nebenwirkungen. Bei der unbeabsichtigten Nichtadhärenz spielen beispielsweise Vergesslichkeit oder unpassende Alltagsabläufe (Vergessen der Einnahme mittags, an Wochenenden oder im Urlaub) eine Rolle. Beeinträchtigungen visueller, sensorischer oder motorischer Fertigkeiten, zum Beispiel beim Öffnen der Packung oder Anwenden der Medikamente, können die Therapietreue gerade im Alter zusätzlich beeinträchtigen.<sup>34</sup>

## Therapietreue kardiovaskulärer Erkrankungen<sup>10, 11, 30, 34, 37</sup>

In einer Analyse von 255.500 GKV-Versicherten, die neu ein Antihypertensivum verordnet bekommen hatten, erfüllten innerhalb von zwei Jahren nach Therapiebeginn knapp 80 Prozent die Bedingungen für Nichtpersistenz (entsprechend große Lücken in der Abrechnung von Rezepten) und 56 Prozent wurden als nicht therapietreu klassifiziert.<sup>37</sup> Verschiedene Studien zeigten eine klare Korrelation von Krankenhausaufnahmen und der Therapietreue bei Patienten mit Diabetes, Hypertonie, Hypercholesterinämie und Herzinsuffizienz.<sup>17, 24, 25, 28, 30, 37</sup>

Systematische Analysen zeigen, dass eine gute Therapietreue nicht nur in der Verum-, sondern auch in der Placebogruppe mit einer niedrigeren Sterblichkeit einhergeht.<sup>13, 29, 37</sup> Diese Beobachtungen unterstützen das Konzept des „Healthy adherer“-Effekts, wonach die Therapietreue einen Indikator für ein insgesamt besseres Gesundheitsverhalten darstellt.<sup>7, 13, 29, 34</sup>

## Komplexe Interventionsmöglichkeiten

Eine Steigerung der Therapietreue könnte einen größeren Nutzen für die Gesundheit der Bevölkerung darstellen als die Entwicklung neuer Arzneimittel.<sup>14, 34</sup> In Studien wurde daher eine Vielzahl von Interventionen untersucht. Diese reichten von einfachen Anpassungen des Medikationsplans bis zu komplexen multidisziplinären Interventionen. Aller-

dings lassen die bisher untersuchten Interventionen keine definitiven und allgemein gültigen Rückschlüsse über erfolgreiche Konzepte zu.<sup>14, 18, 19, 34</sup>

Bei beabsichtigter Nichtadhärenz ist zum Beispiel die Aufklärung über den Nutzen der Therapie, bei unbeabsichtigter Nichtadhärenz eine Beeinflussung des Patientenverhaltens angebracht. Möglichkeiten sind unter anderem Hilfsmittel, die an die Arzneimittelaufnahme erinnern oder diese vereinfachen, wie Aufkleber, Einbindung in Alltagsroutinen oder eine vereinfachte Darreichung. Dementsprechend zeigten bisher komplexere Interventionen, die sowohl

aus kommunikativen Elementen als auch aus Hilfsmitteln zur Verbesserung der Einnahme bestanden, konsistentere Effekte auf die Verbesserung der Adhärenz.<sup>14, 18, 19, 34, 35</sup> Zudem gibt es keine Evidenz, dass eine geringe Therapietreue „geheilt“ werden kann.<sup>14, 20, 34</sup>

## Individuelle Beratung

Eine ausführliche Beratung bis hin zur Schulung über die Therapie und die zugrunde liegende Erkrankung kann die Therapietreue deutlich verbessern. Ein Dialog zu Vor- und Nachteilen jedes verschriebenen Medikaments ist die Basis für Adhärenz und Persistenz.<sup>14, 16, 34</sup> Die Vorstellung des Patienten von einer adäquaten Therapietreue

**Die Steigerung der Therapietreue könnte einen größeren Nutzen für die Gesundheit haben als die Entwicklung neuer Arzneimittel.**

## MANGELNDE EINNAHMETREUE

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO nimmt nur etwa die Hälfte aller chronisch Kranken ihre Medikamente wie verordnet ein.

Quelle: WHO



**50**  
**Prozent**

kann deutlich von der des Heilberufers abweichen.<sup>13,34</sup> Eine motivierende Gesprächsführung ist notwendig, um in einer offenen Beratung die geeignete Therapie gemeinsam festzulegen. Die Ängste des Patienten sind dabei ebenso einzubeziehen wie Erfolgchancen der Behandlung und soziale Belastungen.<sup>16,22,34</sup> Dem Wunsch des Patienten sollte eine große Bedeutung eingeräumt werden. Einnahmempfehlungen sollten dem Patienten schriftlich mitgegeben werden (Medikationsplan nach § 31a SGB V). Zusätzlich zu Informationen hinsichtlich der Wirkungsweise, Dosierung und Einnahmezeit der Medikation sollten Patient und Betreuungsperson/Pfleger auch über die Wahrscheinlichkeit möglicher beziehungsweise für den Patienten potenziell relevanter Nebenwirkungen informiert werden.

Die Adhärenz sollte bei jedem Behandlungstermin möglichst praxisnah thematisiert werden: Beispielsweise kann der Patient gebeten werden, seine Packungen zum Gespräch mitzubringen, um den Medikamentenverbrauch gemeinsam zu besprechen.<sup>34</sup> In einigen Studien wird Vergesslichkeit als ein wichtiger Faktor benannt, der zu schlechter Adhärenz führt. Individuelle Beratung kann diese Vergesslichkeit mindern, dies ist jedoch lediglich ein vorübergehender Effekt.<sup>8,34</sup> Elektronische Erinnerungshilfen, wie mittels einer App oder SMS (mHealth), konnten bisher nur in wenigen Fällen ihre Wirksamkeit bzgl. einer verbesserten Therapietreue bei älteren Menschen mit Polymedikation belegen.<sup>38-41</sup>

### Zusammenarbeit mit dem Apotheker

Apotheker können bei der Förderung der Therapietreue eine wichtige Rolle übernehmen. So können die Therapien des Arztes noch einmal wiederholt, unterstützt und um spezifisch pharmazeutische Inhalte ergänzt werden. Von verschiedenen Ärzten verordnete Arzneimittel können mit dem Patienten besprochen und es sollten gezielt Hinweise gegeben werden, die die Anwendung der Arzneimittel erleichtern.<sup>2,20,32,34,35</sup> Die erste apothekenbasierte, interdisziplinäre, randomisierte Studie zur Ver-

besserung der Adhärenz bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 74 Jahre) mit Herzinsuffizienz (und im Mittel 7 Komorbiditäten) in Deutschland konnte zeigen, dass basierend auf einer initialen

Medikationsanalyse, einem konsolidierten Medikationsplan und regelmäßigen Apothekenbesuchen mit dort patientenindividuell gestellter Medikation in Dosierungshilfen die Adhärenz für drei Arzneistoffklassen bei Herzinsuffizienz signifikant gesteigert werden konnte. Weiterhin stieg der Anteil als adhärenz klassifizierter Patienten (diese hatten laut Abrechnungsdaten für mindestens 80 Prozent des Jahres Medikation) signifikant um 18 Prozentpunkte mehr als in der Kontrollgruppe. Zudem war die

krankheitsspezifische Lebensqualität nach zwei Jahren in der Interventionsgruppe signifikant und klinisch relevant besser als in der Kontrollgruppe.<sup>35</sup> Zusammengefasst zeigen die Studien, dass patientenindividuelle, interdisziplinäre Interventionen die Therapietreue deutlich verbessern können.<sup>18-22,34,35</sup>

### Anpassungen der Arzneimitteltherapie

- **Anzahl der täglichen Einzeldosen:** Die Anzahl der täglichen Einzeldosen bzw. der täglichen Einnahmefrequenz spielt eine wichtige Rolle.<sup>4,23,34</sup> Die Zahl der Tagesdosen korreliert mit einer abnehmenden Adhärenz. Eine Reduzierung der Anzahl der Tabletten ist daher eine wichtige Maßnahme.<sup>34</sup>
- **Fixkombinationen:** Fixe Kombinationspräparate, z. B. bei Hypertonie, reduzieren die Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten und verbessern die Adhärenz.<sup>1,26,33,34,37</sup> Wenn immer möglich sollten daher bei Patienten mit chronischen Krankheiten Kombinationspräparate eingesetzt werden.
- **Hilfsmittel – individuell gestellte Arzneimittel:** Patientenbezogen abgepackte beziehungsweise gestellte Arzneimittel können die Therapietreue bei Patienten mit unbeabsichtigter Nichtadhärenz verbessern<sup>20,34,35</sup> und dazu beitragen, die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen.<sup>3,34</sup>

**Die Kombination von individueller Beratung zu Arzneimitteln und dem Einsatz verhaltensmodifizierender Maßnahmen ist in der Regel erfolgreicher als einfache Maßnahmen. Zudem verbessert eine dauerhafte Intervention die Therapietreue nachhaltig.**

## 10 WEGE, THERAPIETREUE ZU VERBESSERN

Folgende Überlegungen zum Vorgehen in der Praxis (am Beispiel der chronischen Herzinsuffizienz) werden zur Diskussion gestellt:

### 1. Patientenperspektive berücksichtigen

- a. In der Beratung mit Therapiezielen beginnen (sich besser fühlen, weniger Atemnot, bessere Belastung, Krankenhausaufenthalt vermeiden) und dann spezifische Interventionen (Ansetzen von Medikation, Dosissteigerung, Monitoring von Symptomen und Therapietreue) kommunizieren, die helfen, angestrebte Ziele zu erreichen.
- b. Entscheidungshilfen beziehungsweise Ratgeber zur Herzschwäche nutzen sowie empfehlen/mitgeben.
- c. Welche Fragen hat der Patient?

### 2. Probleme antizipieren

- a. Potenziell relevante Nebenwirkungen ansprechen.  
Was denkt der Patient?
- b. Patienten instruieren, wann der (Haus-)Arzt (Atemnot, Ödeme, Gewichtszunahme) bzw. die Apotheke (Abholen der Dosierungshilfe, Rezeptbelieferung, Selbstmedikation) angerufen werden sollte.

### 3. Medikationsregime vereinfachen

- a. Lang wirkende Arzneistoffe bzw. retardierte Darreichungsformen oder fixe Kombinationspräparate (1 x tägliche Einnahme) bevorzugen.
- b. Tablettenteilen vermeiden.

- c. N3-Packungen verordnen und Folge-rezepte für die Gesamtmedikation synchronisieren.
- d. Kann ein Medikament abgesetzt werden? (Siehe auch DEGAM-Leitlinie „Multimedikation“.)

### 4. Kosten, Rabattverträge und Ähnliches berücksichtigen

- a. Trotzdem Tablettenteilen vermeiden.
- b. Multiple Wechsel zwischen Fertig-arzneimitteln vermeiden; Rabatt-verträge/Aut idem soweit möglich berücksichtigen.
- c. Finanzielle Probleme (zum Beispiel Zuzahlung) ansprechen.

### 5. Praktikabel und patientenfreundlich beraten

- a. Medikationsplan erstellen, inklusive Dosierung und Grund der Einnahme für alle Arzneimittel (auch Selbst-medikation).
- b. Medikationsplan erklären und sicherstellen, dass der Patient ihn verstanden hat.
- c. Empfehlung zur Vereinbarung eines Apothekentermins für Medikations-analyse bei komplexem Therapie-regime.

### 6. Therapietreue verfolgen

- a. Patienten direkt fragen. Beispiele: „Wie oft haben Sie in den letzten vier Wochen vergessen, Ihre Medika-mente einzunehmen?“ „Wenn Sie sich besser fühlen, nehmen Sie dann manchmal keine Medikamente?“

#### Literatur:

1. Am J Med. 2007; 120: 713–9.
2. Circulation. 2010; 121: 1455–8.
3. Arch Intern Med. 1999; 159: 2553–60.
4. Clin Ther. 2001; 23: 1296–310.
5. N Engl J Med. 2010; 362: 1553–5.
6. Arch Intern Med. 2000; 160: 2101–7.
7. Circulation. 2009; 119: 2051–7.
8. J Hypertens. 2009; 27: 894–901.
9. Arch Intern Med. 2008; 168: 847–54.
10. Arch Intern Med. 2005; 165: 2508–13.
11. Arch Intern Med. 2007; 167: 1798–1803.
12. Stroke. 2010; 41: 397–401.
13. Lancet. 2005; 366: 2005–11.
14. Cochrane Database Syst Rev. 2008; CD000011.
15. Circulation. 2009; 119: 3028–35.
16. J Psychiatr Pract. 2009; 15: 34–44.
17. Am J Cardiol. 2007; 99: 530–4.
18. Arch Intern Med. 2007; 167: 540–50.
19. Eur Heart J. 2011; 32: 264–8.
20. JAMA. 2006; 296: 2563–71.
21. Ann Intern Med. 2007; 146: 714–25.
22. Am J Hypertens. 2008; 21: 1137–43.



- b. Seit der letzten Verordnung übrig gebliebene Tabletten pro Packung prüfen → Reichweitenbestimmung.
- c. Zeitpunkt von Wiederholungsverordnungen analysieren. Gegebenenfalls Kontakt mit Apotheke des Patienten aufnehmen (Zustimmung des Patienten erforderlich!).
- d. Monitoring von Blutspiegeln (wie Digoxin/Digitoxin) oder Surrogaten (wie BD, HF, LDL-C, BNP/NT-proBNP, INR).

## 7. Erinnerungs-/Einnahmehilfen nutzen

- a. Herztagebuch der Deutschen Herzstiftung abgeben oder empfehlen (<https://www.herzstiftung.de/Herztagebuch.html>).
- b. Dosierungshilfe/Wochendosette durch Apotheke anbieten (lassen).
- c. (Elektronische) Erinnerungshilfen für jeden Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme pro Tag empfehlen.

- d. App empfehlen, die interaktiv gestaltet ist: Edukation, Erinnerungen, Medikamente, Mess-/Laborwerte, Therapietreue (wie MyTherapy).

## 8. Intervention zur Verhaltensänderung erwägen

- a. Motivierende Gesprächsführung.

## 9. Austausch mit an der Behandlung beteiligten Ärzten und Apotheken

- a. Medikationsplan nach § 31a SGB V: Ergänzen von Namen der abgegebenen Fertigarzneimittel, Selbstmedikation, Facharztverordnungen.

## 10. Patientenansprache, wenn Therapietreue gefährdet ist

- a. Bei Entlassung von rekompensierten Patienten Medikationsplan inklusive Entlassmedikation.
- b. Siehe 1. a.–c.

**Quelle:** Yancy CW, et al. J Am Coll Cardiol. 2018; 71: 201–30. Modifiziert, ergänzt und angepasst an das deutsche Gesundheitswesen (GKV) durch Schulz M, Laufs U.

BNP = B-Typ natriuretisches Peptid; BD = Blutdruck; HF = Herzfrequenz; INR = International Normalized Ratio; LDL-C = Low-density Lipoprotein Cholesterol; NT-proBNP = N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid.

## Fazit

- Eine reduzierte Therapietreue ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert.
- Die Anzahl älterer Patienten mit chronischen Erkrankungen und Mehrfachmedikation nimmt zu und stellt eine Herausforderung dar.
- Eine individuelle, kontinuierliche Beratung und Hilfsmittel zur Erleichterung der Medikamenteneinnahme können die Therapietreue verbessern. Eine reduzierte Therapietreue ist nicht „heilbar“.
- Eine strukturierte Zusammenarbeit von Ärzten und Apothekern bietet Chancen, patientenindividuelle Konzepte zur Verbesserung der Therapietreue umzusetzen. ■

PROF. DR. MARTIN SCHULZ  
INSTITUT FÜR PHARMAZIE,

FREIE UNIVERSITÄT BERLIN; ARZNEIMITTELKOMMISSION  
DER DEUTSCHEN APOTHEKER (AMK), BERLIN  
M.SCHULZ@ARZNEIMITTELKOMMISSION.DE

23. Diabetes Care. 1997; 20: 1512–7.

24. Eur Heart J. 2007; 28: 154–9.

25. JAMA. 2007; 297: 177–86.

26. N Engl J Med. 2007; 356: 212.

27. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 2218–22.

28. Arch Intern Med. 2009; 169: 260–8.

29. BMJ. 2006; 333: 15.

30. Med Care. 2005; 43: 521–30.

31. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>, WHO 2003.

32. BMJ. 2006; 333: 522.

33. Lancet. 2009; 373: 1341–51.

34. Dtsch Med Wochenschr. 2011; 136: 1616–21.

35. Eur J Heart Fail. 2019 May 25 (DOI: 10.1002/ejhf.1503).

36. Dtsch Med Wochenschr. 2014; 139: 2390–4.

37. Int J Cardiol. 2016; 220: 668–76.

38. Eur Heart J – Qual Care Clin Outcomes. 2016; 2: 237–44.

39. BMC Cardiovasc Disorders. 2018; 18: 25.

40. JMIR Mhealth Uhealth. 2018; 6 (1): e23.

41. JMIR Diabetes. 2017; 2 (2): e20.



Hier gelangen Sie direkt zur Patienteninformation „Ihr Medikationsplan“:



[kvh.link/1903001](http://kvh.link/1903001)

PRAXISHILFE

# DER MEDIKATIONSPLAN

## listet Ihre gesamte Medikation übersichtlich auf und

- ... hilft Ihnen, den Überblick über Ihre Medikamente zu behalten – was, wann, wie viel, wogegen;
- ... gibt Arzt, Apotheker, Krankenhaus eine vollständige Übersicht über Ihre aktuelle Medikation;
- ... ermöglicht es, Unverträglichkeiten schneller zu entdecken;
- ... hilft, Ihre Arzneimitteltherapie sicherer zu machen.

## Helfen Sie mit:

- Tragen Sie immer Ihren aktuellen Medikationsplan (oder eine Kopie) bei sich.
- Nehmen Sie Ihren Medikationsplan mit zu jedem Arzt- und Apothekenbesuch.
- Halten Sie Ihren Medikationsplan immer aktuell und vollständig (sowohl verschriebene als auch selbst gekaufte Medikamente).
- Lassen Sie Aktualisierungen von Ihrer Arztpraxis oder Apotheke vornehmen.

**Medikationsplan**  
Seite 1 von 1

für: **Michaela Mustermann** geb. am: **13.12.1936**

ausgedruckt von:  
Dr. Manfred Überall  
Hauptstraße 55, 01234 Am Ort  
Tel: 04562-12345  
E-Mail: m.ueberall@mein-netz.de

ausgedruckt am: 15.12.2014

Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form	morgens	mittags	abends	zur Nacht	Einheit	Hinweise	Grund
Ramipril	RAMIPRIL TADA 5MG	5 mg	Tabl	1	0	0	0	Stück	während der Mahlzeiten	Bluthochdruck
Hydrochlorothiazid	HCT 1A PHARMA 25MG TABL	25 mg	Tabl	1	0	0	0	Stück	während der Mahlzeiten	Bluthochdruck
Clopidogrel	PLAVIX	75 mg	Tabl	0	0	1	0	Stück	während der Mahlzeiten	art. Verschluss
Simvastatin	SIMVALIP 20MG	20 mg	Tabl	0	0	1	0	Stück	nach der Mahlzeit	erhöhte Blutfette
<b>Anwendung unter die Haut</b>										
Insulin-Isophan	PROTAPHANE PENFILL ZAM	300 I.E.	Amp	20	0	10	0	IE	sub cutan	Diabetes
<b>Bedarfsmedikation</b>										
Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin)	NITRANGIN PUMPSPRAY	0,4 mg	Spray	max. 3				Hub	akut	Herzschmerzen
Diphenhydramin	VIVINOX SLEEP SCHLAFTAB ST	50 mg	Tabl	0	0	0	1	Stück	bei Bedarf	Schlaflosigkeit
<b>Wichtige Angaben</b>										
Bitte messen Sie Ihren Blutdruck täglich!										

## Hinweise zur Handhabung:

- 1 Ihr Name
- 2 Kontaktdaten des Erstellers (Arztpraxis oder Apotheke)
- 3 Datum des Ausdrucks
- 4 Was ist bei der Einnahme zu beachten?
- 5 Bar-Code: dient der computergestützten Aktualisierung
- 6 Gegen welche Erkrankung/Beschwerden wird das Medikament angewendet?
- 7 Dosierungsschema – dargestellt als morgens, mittags, abends, zur Nacht
- 8 Wirksamer Bestandteil des Medikaments
- 9 Name des Präparats, das Ihnen die Apotheke abgegeben hat
- 10 Unterteilung der Medikation in Kategorien (z. B. Selbstmedikation oder Bedarfsmedikation) – soweit notwendig
- 11 Hier stehen wichtige zusätzliche Hinweise für Sie

Quelle: Nach Botermann L, Schulz M. Pharmazeutische Zeitung 31/2016.

## KÖRPERLICHE AKTIVITÄT

**Bewiesen: Bewegung hilft!**

Die Ergebnisse einer aktuellen bevölkerungsbasierenden Kohortenstudie (EPIC-Norfolk-Studie) unterstreichen die These, dass körperliche Aktivität einen positiven Effekt auf Gesundheit und Überlebenszeit hat. Teilgenommen an der Untersuchung hatten 14.599 Männer und Frauen im Alter von 40 bis 79 Jahren. Bewertet wurden unterschiedliche Faktoren: Lebensstil und andere Risikofaktoren vom Studienbeginn 1993 bis 2004, dann folgte bis 2016 die Mortalität, wobei alle Ursachen eingeschlossen wurden, inklusive Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebserkrankungen. Gemeinsame Analysen ergaben, dass Personen mit zunehmender körperlicher Aktivität (angelehnt an die WHO-Richtlinien für körperliche Mindestaktivität) im Vergleich zu Personen, die durchgehend inaktiv waren, im Zeitverlauf ein geringeres Mortalitätsrisiko aufwiesen. Bei niedriger, mittlerer und hoher körperlicher Grundaktivität lag das Risikoverhältnis

(95%-Konfidenzintervall) bei 0,76 (0,65 bis 0,88), 0,62 (0,53 bis 0,72) und 0,58 (0,43 bis 0,78).

**Fazit**

Erwachsene im mittleren Alter und ältere Menschen – einschließlich Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs – profitieren erheblich, wenn sie unabhängig von früheren körperlichen Aktivitäten und bekannten Risikofaktoren körperlich aktiver werden. Eine medizinische Behandlung ist also umso erfolgreicher, je stärker diese mit adäquaten Maßnahmen zur Steigerung der körperlichen Aktivität gekoppelt wird. ■

JENNIFER WATERMANN

**Quelle:**

1. BMJ 2019; 365: l2323.



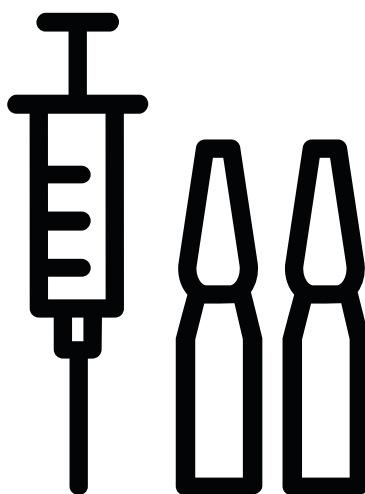
## HERPES ZOSTER

**Wer sollte geimpft werden?**

Seit Dezember 2018 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) die Impfung mit dem Totimpfstoff Shingrix allen Patienten ab 60 Jahren. Ebenfalls geimpft werden sollten Patienten ab 50 Jahren mit Risikofaktoren wie

- rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Asthma bronchiale, chronische Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus,
- erworbene oder angeborene Immunsuppression.

Es erfolgt eine zweimalige Impfung im Abstand von zwei bis sechs Monaten. Hierbei sollte der Abstand von mindestens zwei Monaten zur zweiten Impfung zwingend eingehalten werden, da ein wirksamer Impfschutz sonst nicht gewährleistet ist. Sollte der Abstand von maximal sechs Monaten nicht eingehalten worden sein, muss nicht die Impfserie neu begonnen werden. Stattdessen sollte die zweite Impfdosis so schnell wie möglich nachgeholt werden. Es muss aber mit einem verringerten Titer und einer verkürzten Schutzdauer gerechnet werden. Für den Aufbau eines gesicherten Impfschutzes ist die zweite Impfdosis



zwingend erforderlich. Seit März 2019 ist die Impfung in die Schutzimpfungs-Richtlinie aufgenommen und damit eine Kassenleistung, sobald die dazugehörigen Verhandlungen zum Bezug des Impfstoffs und des Impfhonorars auf Länderebene abgeschlossen sind. Dies ist aber zu diesem Zeitpunkt noch nicht in allen Bundesländern erfolgt. Achten Sie daher auf Informationen Ihrer jeweiligen KV. ■

JENNIFER WATERMANN

**Quellen:**

1. Schutzimpfungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses.
2. Dtsch Arztebl 2019; 116: 23–24.

## OSTEOPOROSE THERAPIE

# Rechtzeitig handeln!

Die „Bone-Evaluation-Studie“ (BEST) zeigt, dass die Versorgung von Osteoporosepatienten in Deutschland nach wie vor mangelhaft ist. Doch es gibt Handlungsansätze dagegen – auch im Praxisalltag.

Als systemische Knochenkrankheit führt Osteoporose durch den fortschreitenden Verlust an Knochenmasse zu einer erhöhten Frakturierung. Typische Frakturen, sogenannte Indikatorfrakturen, sind atraumatische oder niederenergetische Wirbelkörperfrakturen, distale Radiusfrakturen nach dem 50. Lebensjahr, Schenkelhalsfrakturen und subkapitale Humerusfrakturen. Auch eine gebrochene Rippe beim Auflegen des Brustkorbs auf einen harten Untergrund kann ein Hinweis dafür sein. Allein in Deutschland beläuft sich die Zahl der von Osteoporose Betroffenen, je nach Quelle, auf zirka 6–8 Millionen. Davon sind etwa 80 Prozent Frauen und 20 Prozent Männer. Die jährliche Inzidenz wird mit zirka 850.000 Fällen angegeben.<sup>1</sup>

## Dringender Handlungsbedarf

Die WHO zählt die Osteoporose zu den 10 häufigsten Erkrankungen weltweit. Es wird geschätzt, dass sich bis zum Jahr 2050 aufgrund der demografischen Entwicklung die Zahl der Betroffenen vervierfachen wird.<sup>2</sup> In Deutschland kommt es aktuell zu 130.000 Schenkelhalsfrakturen jährlich, die unmittelbare Kosten von 6.000–20.000 Euro

je Fraktur verursachen. Wenn man diese Zahl mit den WHO-Schätzungen für das Jahr 2050 hochrechnet, käme man auf unglaubliche 520.000 Schenkelhalsfrakturen pro Jahr in Deutschland; das wären knapp 1.500 Schenkelhalsfrakturen pro Tag. Andere Frakturen sind zusätzlich zu berücksichtigen. Diese Zahlen verdeutlichen, dass es dringenden Handlungsbedarf jetzt und auch in Zukunft gibt.

Allein für die Akutversorgung der Frakturen entstehen für unser Gesundheitssystem erhebliche Kosten. Für die Patienten kommt es nach osteoporotischen Frakturen sehr häufig zu einem Verlust des zuvor selbstständig bestimmten Alltags. Sie sind auf Hilfe angewiesen oder werden pflegebedürftig und leiden an chronischen Schmerzen. Die Lungenfunktion ist durch die Sinterungsfrakturen der Wirbelsäule eingeschränkt, das Mortalitätsrisiko steigt.<sup>7</sup> Dies bedeutet für das Gesundheitssystem eine enorme finanzielle Belastung. Durch eine adäquate Osteoporosetherapie kann man die Frakturzahlen erheblich verringern und erzielt somit eine „Win-win-Situation“.



## KOMMENTAR

Die rechtzeitige und adäquate Behandlung von Osteoporose ist und bleibt ein drängendes Thema, das wir bereits in KVH aktuell 2/2018 vorgestellt haben. Seitdem haben uns zahlreiche Zuschriften erreicht, die das Problem in der Praxis adressierten und die den Handlungsdruck der oft schwer leidenden Patienten betonten. Deshalb schildert jetzt ein niedergelassener Orthopäde, wie er mit der Diskrepanz zwischen Evidenz und dem oft schwer nachvollziehbaren Leistungsrecht umgeht – und dies im Rahmen der gültigen S3-Leitlinie.

**Dr. med. Joachim Fessler**

## Wann sollte eine Osteoporose abgeklärt werden?

Aufgrund der Häufigkeit der Osteoporose ist eine Knochendichtemessung (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, DXA, synonym Osteodensitometrie) bei Frauen ab dem 70. Lebensjahr, bei Männern ab dem 80. Lebensjahr generell, das heißt auch ohne Vorliegen von Risikofaktoren, empfohlen.<sup>7</sup> Die Richtlinie sagt: „Osteodensitometrie mittels einer zentralen DXA“. Jede Indikatorfraktur (Schenkelhals, Radius, Wirbelkörper, Becken – ohne entsprechendes Trauma) nach dem 50. Lebensjahr kann ein Hinweis auf Osteoporose sein und bedarf der Abklärung. Folgende Risikofaktoren begünstigen eine Osteoporose und bedürfen einer vorzeitigen Abklärung, das heißt bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr:

- bestehende/geplante Therapie mit oralen Glukokortikoiden > 2,5 mg Prednisolonäquivalent täglich für > 3 Monate (schließt inhalative Kortikoide ein)
- Epilepsie/Antiepileptika
- Billroth-II-Resektion oder Gastrektomie
- Cushing-Syndrom oder subklinischer Hyperkortisolismus
- primärer Hyperparathyreoidismus
- Typ-1-Diabetes
- Wachstumshormonmangel
- hormonablativ Therapie, Hypogonadismus beim Mann als Einzelfallentscheidung
- Frauen unter Aromatasehemmertherapie als Einzelfallentscheidung
- entzündlich rheumatische Erkrankungen (M. Bechterew, chronische Polyarthrit, systemischer Lupus erythematodes)

Weitere allgemeine Risiken beziehungsweise Risiken durch spezielle Grunderkrankungen:

- Immobilität
- Nikotin, Alkohol (riskanter Alkoholkonsum: Männer  $\geq$  30 g/Tag, Frauen  $\geq$  20 g/Tag)
- Untergewicht, Anorexia nervosa (Body-Mass-Index, BMI, < 20 kg/m<sup>2</sup>)

- Depressionen, Antidepressiva
- COPD
- Parkinson, M. Alzheimer
- Zöliakie
- Hyperthyreose, sofern persistierend
- Herzinsuffizienz

## Wie sinnvoll ist die Knochendichtemessung?

Zunächst einmal muss man wissen, dass es verschiedene Messmethoden gibt: ultraschallbasiert (QUS), computertomografisch peripher und zentral (QCT) und radiologisch mittels DXA. Die Wertigkeit des ultraschallbasierten Verfahrens ist umstritten, häufig wird es in Apotheken angeboten. Die Strahlenbelastung des QCT, hier vor allem das zentrale QCT, ist mit 60–600 Mikrosievert ( $\mu$ Sv) sehr hoch und als Screeningverfahren daher ungeeignet. Weltweit stellt die DXA-Messung das einzige anerkannte Verfahren zum Screening der Osteoporose dar. Die DXA-Messung mit einer Strahlenbelastung von 1–5  $\mu$ Sv (das entspricht etwa 20 Stunden der natürlichen Strahlenbelastung eines Tages) muss von einer geschulten MTA durchgeführt und von einem erfahrenen Untersucher ausgewertet werden, da es bestimmte Fehlerquellen gibt, die zur Fehlinterpretation führen können. Beispielhaft sei die Aortensklerose genannt, die den Messwert beschönigt, da sie genau im Messfeld liegt. Auch ein gebrochener Wirbelkörper, der durch seine Sinterung eine erhöhte Dichte aufweist, verfälscht das Ergebnis. Bei einer DXA-Messung wird die Absorption des Röntgenstrahls am Patienten mit der eines gesunden 30-Jährigen verglichen. Mit anderen Worten: Ein sehr dichter Knochen absorbiert

mehr Röntgenstrahlen. Im Messfeld, das unter dem Patienten liegt, kommt deshalb weniger an und umgekehrt. Die Standardabweichung wird als T-Score bezeichnet. Definiert wurde die Osteoporose bei Werten zwischen 1 und > -2,5 Standardabweichung, die Osteoporose bei Werten < -2,5 Standardabweichung.

Um einen geeigneten Untersucher zu finden,

**Die empfohlene Basisdiagnostik besteht aus Anamnese, klinischem Befund, DXA-Messung, Basislabor sowie gegebenenfalls der bildgebenden Diagnostik bei klinischen Hinweisen auf osteoporotische Wirbelkörperfrakturen.**

kann es hilfreich sein, beim Dachverband für Osteologie ([www.dv-osteologie.org](http://www.dv-osteologie.org)) nachzufragen. Dort wird sichergestellt, dass eine entsprechende Qualifikation vorliegt. Ebenso kann man auf der DVO-Website die Leitlinien der Osteoporose einsehen und herunterladen. Die Wertung einer Knochendichtemessung ist abhängig von

das durch die halbjährliche subkutane Gabe auch eine hohe Akzeptanz bei den Patienten findet. Entscheidend hierbei ist allerdings, dass man dieses Präparat nicht einfach absetzen darf, da es dann aufgrund eines überschießenden Knochenabbaus (sogenanntes Rebound-Phänomen) innerhalb eines Jahres zum Verlust der zuvor gewonne-

**Regelmäßige Kontrolle von Nutzen und Risiken frakturbe­günstigender Medikamente: Antidepressiva, Antiepileptika, Glitazone, orale und inhalative Glukokortikoide, Neuroleptika, Orthostase auslösende Medikamente, Protonenpumpeninhibitoren – vor allem bei Langzeiteinnahme, Opioiden, sedierenden Medikamenten sowie L-Thyroxin (TSH > 0,3 mU/L) bis auf spezifische Ausnahmen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom**

Risikofaktoren, Alter und dem Geschlecht des Patienten. Der Messwert alleine kann nichts über das Frakturrisiko aussagen und ist somit alleine ungeeignet, die Indikation für eine spezifische Therapie zu stellen.

**Wann ist eine Laboruntersuchung sinnvoll?**

Bei erniedrigter Knochendichte im DXA-Verfahren oder frakturbedingtem Verdacht auf das Vorliegen einer Osteoporose sollte eine Laboruntersuchung erfolgen. Nur so können andere Ursachen wie zum Beispiel Plasmozytom, Hyperparathyreoidismus, Osteomalazie oder Hypophosphatasie erkannt werden. Bei uns hat es sich bewährt, wenn beide Untersuchungen (DXA und Labor) und die Erhebung des Risikoprofils aus einer Hand erfolgen.

**Wie wirksam sind Medikamente?**

In den letzten 20 Jahren sind viele hochwirksame Präparate auf den Markt gekommen. Die Bisphosphonate wie Alendronsäure und Risedronsäure zählen dabei zu den günstigen Präparaten, deren Wirksamkeit evidenzbasiert ist.<sup>3,4</sup> Zoledronsäure ist durch intravenöse Anwendung auch für Patienten mit gastrointestinalen Störungen geeignet. Für Patienten mit Unverträglichkeit von Bisphosphonaten oder Nierenfunktionsstörungen ist Denosumab (Prolia) ein Präparat,

nen Knochenmasse kommt und die Frakturrate wieder steigt.<sup>5</sup> Sowohl bei Bisphosphonaten als auch bei Denosumab gibt es ein sehr geringes Risiko einer Kieferosteonekrose (1:100.000). Es empfiehlt sich aber, vor Therapiebeginn und unter der Therapie zahnärztliche Untersuchungen durchzuführen und auf die Zahnhygiene zu achten. Bei tiefen Zahneingriffen, die bis an den Knochen reichen, ist eine perioperative Antibiose angezeigt.<sup>8</sup> Das derzeit einzige osteoblastenstimulierende Präparat Teriparatid (Forsteo) ist ein Parathormonfragment, das für schwerste Fälle der Osteoporose eine Zulassung hat. Die Therapie mit Teriparatid ist zeitlich begrenzt auf 24 Monate je Patient und erzielte in der Zulassungsstudie eine Zunahme der Knochendichte von bis zu neun Prozent in 20 Monaten.<sup>6</sup> Hier gilt, dass man im Anschluss an eine solche Behandlung mit Bisphosphonaten weiterbehandeln sollte, um so den gewonnenen Knochen zu „versiegeln“.

**Kalzium und Vitamin D in der Osteoporosetherapie**

Wichtige und häufige Risikofaktoren sind ferner Vitamin-D- und Kalzium-Mangel. Der Vitamin-D-Mangel ist eine der häufigsten Ursachen für die Sturzneigung des älteren Menschen. Da die endogene Vitamin-D-Synthese im Alter reduziert ist und viele Senioren kaum noch ans Sonnenlicht

kommen, hat der Großteil der über 75-Jährigen ein deutliches Defizit. Zudem ist Vitamin D für den Einbau des Kalziums in den Knochen elementar. Bei der Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels sollte die Speicherform (25-OH-D3) bei 30–40 ng/ml liegen. Eine entsprechende Substitution kann individuell sehr unterschiedlich sein und

ist durch Kontrolluntersuchungen zu ermitteln. Besonderheiten wie primärer Hyperparathyreoidismus oder Nierensteine sind dabei aber zu berücksichtigen. Die Gesamtaufuhr von 1.000 mg Kalzium täglich sollte sichergestellt sein. Gelingt dies durch die Ernährung, ist eine zusätzliche Einnahme unnötig.<sup>9</sup>

## EIN FALLBEISPIEL AUS UNSERER PRAXIS

# „Zu spät erkannt – zu spät gehandelt“



**Röntgenbild**  
Lendenwirbelsäule:  
Fraktur des 1. Lendenwirbels

**Epikritische Wertung:** Die Patientin leidet an einer manifesten Osteoporose. Die Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) ist der frischen Fraktur geschuldet, kann aber auch durch den niedrigen Vitamin-D-Spiegel bedingt sein (osteomalazische Komponente). Die Knochendichte im Lumbalbereich im DXA ist durch die Aortensklerose und degenerative Veränderungen nur „osteopenisch“ und nicht „osteoporotisch“ laut WHO-Definition. Aufgrund der vorliegenden Frakturen ist eine antiosteoresorptive Therapie mit Supplementierung von Vitamin D3 indiziert. Anmerkung: Die Ergebnisse der DXA-Messung sind hier zweitrangig! Die Patientin bekommt nun Risedronsäure 35 mg 1 x/Woche und Dekristol 20.000 I.E. wöchentlich. Eine zahnärztliche Untersuchung war vor wenigen Wochen bereits erfolgt und unauffällig. Auf die Notwendigkeit regelmäßiger zahnärztlicher

**Anamnese:** Eine 68-jährige Patientin wird bei uns erstmals vorstellig, nachdem sie beim Heben eines Blumenkübels einen Kreuzschmerz verspürt hatte. Zur Vorgeschichte: Bekannt ist eine Hüft-TEP-Versorgung rechts bei Schenkelhalsfraktur vor drei Jahren und eine distale Radiusfraktur links im Alter von 62 Jahren. Bekannte Osteoporose-Risikofaktoren sind: Nikotin, zirka 20 Zigaretten pro Tag, PPI bei Reflux. Die bei uns erfolgte Röntgenaufnahme der LWS ergab eine Fraktur des 1. LWK, die kernspintomografisch als frische Fraktur gewertet wurde, ohne Hinweis auf eine pathologische Fraktur. Die Knochendichtemessung mittels DXA zeigte im Bereich der LWS einen T-Score von -2,2, im Bereich der linken Hüfte von -2,4 gesamt und -3,3 im Halsbereich. Die Laboruntersuchung ergab einen erniedrigten Vitamin-D-Spiegel (25-OH-D3) von 6 ng/ml, die alkalische Phosphatase war mit 142 U/l leicht erhöht. Der Kalziumspiegel war mit 2,4 mmol/l in der mittleren Norm. Die übrigen Laborwerte waren unauffällig.



**Kernspin**  
Lendenwirbelsäule:  
frische Fraktur des  
1. Lendenwirbels

Kontrollen wurde die Patientin allerdings hingewiesen. Wir rieten der Patientin, sich kalziumreich zu ernähren und eine Seniorengymnastik nach Abheilung der Fraktur zu beginnen. Über das beeinflussbare Risiko Nikotin wurde sie ebenso unterrichtet. Eine Kontrolle inklusive Labor ist nach drei Monaten geplant. Die Vitamin-D-Dosis wird dann gegebenenfalls angepasst.

**Was ist falsch gelaufen?** Schon bei der ersten Fraktur wäre beim Vorliegen der bekannten Risikofaktoren eine Osteoporoseabklärung indiziert gewesen. Spätestens aber nach der operativen Versorgung der Hüftfraktur hätte man handeln müssen und so vermutlich eine weitere Fraktur abwenden können. ■

DR. MED. RALF KOCH  
FACHARZT FÜR ORTHOPÄDIE, OSTEOLOGIE (DVO)  
ORTHOPÄDISCHE GEMEINSCHAFTSPRAXIS  
SEEHEIM-JUGENHEIM

#### Literatur:

1. Epidemiologie der Osteoporose – Bone Evaluation Study, Eine Analyse von Krankenkassen-Routinedaten. Dtsch Arztebl Int 2013; 110 (4): 52–7; DOI: 10.3238/arztebl.2013.0052.
2. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA (1997). World-wide projections for hip fracture. Osteoporos Int 7: 407.
3. Dennis M. Black, et al. Continuing Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis — For Whom and for How Long? NEJM 2012. DOI: 10.1056/nejmp1202623.
4. Kylie Thaler K, Biber N, Glechner A. Die DVO-Leitlinie: eine Analyse der Evidenzlage zu Bisphosphonaten. Thieme Osteologie, Februar 2019, 7–13.
5. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. „Aus der UAW-Datenbank“ – Multiple Wirbelkörperfrakturen nach Absetzen von Denosumab (Prolia). Dtsch Arztebl 2017; 114 (48): A-2309/B-1933/C-1887.
6. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. NEJM 2001 May 10; 344 (19): 1434–41.
7. Bliuc, et al. Mortality Risk Associated With Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women. JAMA 2009; 301: 513–521.
8. Poxleitner P, Engelhardt M, Schmelzeisen R, Voss P. Prävention medikamentenassoziierter Kieferosteonekrosen. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 63–9. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0063.
9. DVO-LEITLINIE 2017 (Kitteltaschenversion).



## WANN IST DIE DXA-MESSUNG KASSENLEISTUNG?

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat festgelegt, dass die Osteodensitometrie zulasten der GKV erbracht werden kann, wenn aufgrund konkreter Befunde eine gezielte medikamentöse Behandlungsabsicht besteht. Als ein derartiger Befund gilt zwar weiterhin eine klinisch erkennbare Fraktur ohne adäquates Trauma, beispielsweise eines Wirbelkörpers. Eine solche Konstellation muss jedoch nicht mehr zwingend vorliegen. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Messung der Knochendichte zum Zweck der Überprüfung der laufenden Therapie wiederholt werden soll:

- Wenn eine gezielte medikamentöse Behandlungsabsicht des Arztes besteht.
- Wenn die Patienten deutliche Osteoporose-Risikofaktoren aufweisen oder der Verdacht dazu besteht.
- Zum Zweck der Optimierung der Therapieentscheidung kann die Osteodensitometrie frühestens nach fünf Jahren wiederholt werden, es sei denn, dass aufgrund besonderer therapierelevanter anamnestischer und klinischer Befunde eine frühere Osteodensitometrie geboten ist.
- Ärzte müssen die Knochendichtemessung in diesen Fällen als Kassenleistung anbieten, sofern sie die nötige Genehmigung zur Abrechnung der DXA-Messung über die Kassenärztlichen Vereinigungen haben. Ansonsten müssen die Patienten einen Vertragsarzt mit vorliegender Genehmigung aufsuchen. Patienten können die Knochendichtemessung nach entsprechender Aufklärung auf Wunsch auch als Selbstzahlerleistung erhalten.

Klaus Hollmann



## ENDOPROTHESEN

# Wie lange halten Implantate?

Implantationen gehören zu den häufigsten Operationsverfahren hierzulande.<sup>1-4</sup> Mit 284 Hüftgelenkprothesen und 206 Kniegelenkprothesen pro 100.000 Einwohner liegen wir international auf einem Spitzenplatz.<sup>5</sup>

Häufigster Grund für den Gelenkersatz ist die Arthrose,<sup>1-4</sup> in Deutschland werden zudem etwa 20 Prozent der Hüftendoprothesen wegen Frakturen des Gelenks implantiert.<sup>5</sup> Bei der Mehrzahl der Patienten lassen sich Schmerzen und Funktion durch den Eingriff deutlich bessern.<sup>3,4</sup> Die Haltbarkeit der Prothesen ist allerdings auch bei erfolgreicher Implantation begrenzt. Eine britische Arbeitsgruppe ist der Frage nach der Lebensdauer der künstlichen Hüft- und Kniegelenke jetzt systematisch nachgegangen. Ausgewertet werden publizierte Fallserien sowie Registerdaten mit mindestens 15-jähriger Nachbeobachtung. Die Studienpatienten sind entweder mehrheitlich unausgewählt oder haben eine Arthrose als Operationsgrund. Primärer Endpunkt der Metaanalysen ist die Revision jeglicher Komponenten der Prothesen. Aus Fallserien finden die Autoren auswertbare Daten zu mehr als 13.000, aus Registern zu mehr als 215.000 Totalendoprothesen der Hüfte (Hüft-TEP). 86 Prozent der Hüftprothesen beziehungsweise 89 Prozent der Kniegelenksprothesen halten gemäß diesen Datenquellen 15 Jahre, 79 Prozent beziehungsweise 70 Prozent 20 Jahre, 78 Prozent beziehungsweise 58 Prozent 25 Jahre. Ähnlich ist auch bei den Knieprothesen die Lebensdauer nach Registerdaten etwas geringer als nach publizierten Fallserien. Aus Fallserien werten die Autoren Daten zu mehr als 6.000 Totalendoprothesen der Kniegelenke (Knie-TEP) und zu mehr als 700 unikondylären Knieprothesen aus, aus Registern zu knapp 300.000 beziehungsweise 8.000.

Gemäß diesen Daten halten 96 Prozent beziehungsweise 93 Prozent der Knie-TEP 15 Jahre und 95 Prozent beziehungsweise 90 Prozent 20 Jahre. Nachbeobachtung über 25 Jahre ist zu Knie-TEP nur im Register dokumentiert, die Lebensdauer beträgt zu diesem Zeitpunkt danach 82 Prozent. Von den unikondylären Prothesen haben 86 Prozent

beziehungsweise 77 Prozent eine Lebensdauer von 15 Jahren, 82 Prozent beziehungsweise 72 Prozent eine von 20 Jahren und 72 Prozent beziehungsweise 70 Prozent eine von 25 Jahren.<sup>1,2</sup> Auswertungen zu Patientencharakteristika, die die Haltbarkeit der Prothesen beeinflussen können, wie Alter oder Geschlecht, fehlen.

Zu berücksichtigen ist zudem, dass es sich bei diesen wichtigen Langzeitdaten gleichwohl um „historische“ Angaben handelt: Etliche der in den Fallserien und Registern erfassten Prothesen sind heute nicht mehr häufig im Gebrauch. Während die Autoren die konservativeren Schätzungen auf Basis der Registerdaten – wahrscheinlich zu Recht – für verlässlicher halten, ist deren Aussagekraft jedoch dadurch eingeschränkt, dass insgesamt nur zwei nationale Register, das australische und das finnische, herangezogen werden konnten, bei den 20- und 25-Jahres-Ergebnissen zu Hüftprothesen und auch bei der Mehrzahl der Ergebnisse zu Knieprothesen sogar ausschließlich das finnische. Die Revisionsraten allein dürften die Häufigkeit von Therapieversagen bei künstlichen Gelenken zudem unterschätzen. Nicht jede Prothese, die versagt hat, wird ausgetauscht, zum Beispiel, wenn Begleitumstände gegen eine Operation sprechen.<sup>1,2</sup> Dennoch bieten die neuen Daten Anhaltspunkte für die Patientenberatung. ■

**Anmerkung der KVH aktuell-Redaktion:**  
Fast 9 von 10 Hüft-TEP halten 15 Jahre, nach 20 Jahren noch etwa 75 Prozent.

Die Lebensdauer für Knie-TEP liegt auch nach 20 Jahren noch über 90 Prozent.

Ob sich diese erfreulich guten Ergebnisse finnischer und australischer Patienten auch auf Deutschland übertragen lassen, wird zukünftig hoffentlich das gesetzliche Implantatregister zeigen.

Dieser Beitrag wurde mit freundlicher Genehmigung von Autor, Redaktion, Verlag und Herausgeber aus dem arzneimitteltelegramm (a-t 2019; 50: 30–1) übernommen.

## Quellen:

1. Evans JT, et al. Lancet 2019; 393: 647–54. (M)
2. Evans JT, et al. Lancet 2019; 393: 655–63. (M)
3. Ferguson RJ, et al. Lancet 2018; 392: 1662–71.
4. Price AJ, et al. Lancet 2018; 392: 1672–82.
5. Wengler A, et al. Dtsch. Arztebl. 2014; 111: 407–16. (M = Metaanalyse)

## INSOMNIE

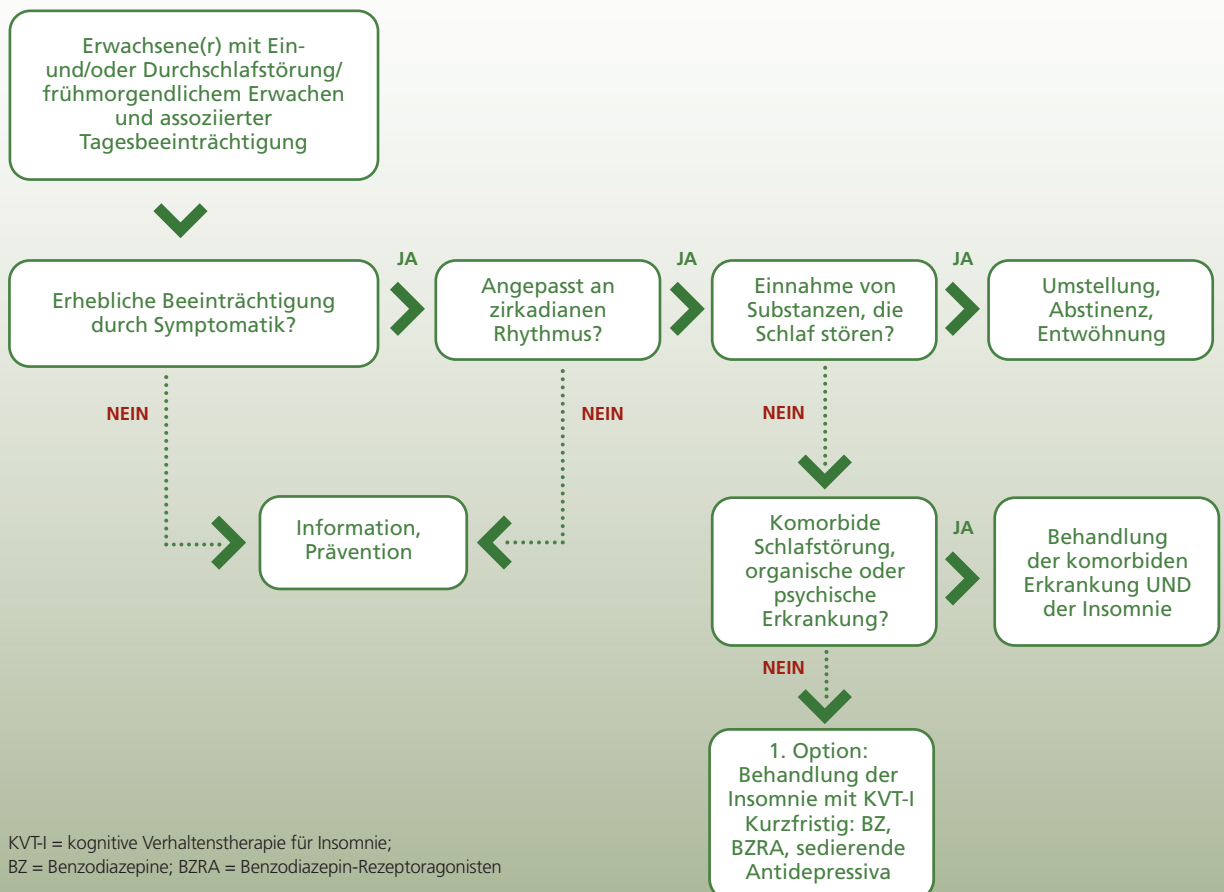
# Endlich wieder durchschlafen!

Ein- und Durchschlafstörungen (Insomnien) sind ein häufiges Beschwerdebild in der Hausarztpraxis. Sie führen zu Alltags Einschränkungen und bedingen ein erhöhtes Risiko für eine Vielzahl psychischer und somatischer Gesundheitsstörungen.

Die Prävalenz von Insomnie wird weltweit, je nach verwendetem Klassifikationssystem, mit etwa 10–30 Prozent angegeben. Die Diagnostik erfolgt in vielen Fällen beim Hausarzt. Sie sollte

aus einer umfassenden Anamnese, der körperlichen Untersuchung und optimalerweise auch der Zuhilfenahme von Schlafragebögen oder Schlaf-tagebüchern bestehen.

## BEHANDLUNGsalgorithmus der Leitlinie Insomnie



KVT-I = kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie;  
BZ = Benzodiazepine; BZRA = Benzodiazepin-Rezeptoragonisten

Quelle: Leitlinie Insomnie, 2017



### Kognitive Verhaltenstherapie

In der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ wird als erste Therapieoption die kognitive Verhaltenstherapie genannt. Hierbei werden in bis zu acht Sitzungen Informationen über den Schlaf vermittelt, ein individuelles Störungsmodell erarbeitet sowie unterschiedliche Verhaltensmaßnahmen erläutert. Diese sollen den Patienten in die Lage versetzen, sich durch die erarbeiteten Informationen und Strategien selbst zu helfen. Schlaf-fördernde Verhaltensweisen sollen erläutert und unterstützt werden. Die kognitive Verhaltenstherapie beginnt mit einer Anamnese, um individuelle Prädispositionen, aktuelle Stressfaktoren und Bewältigungsversuche zu erfassen. Entsprechend können dadurch Informationen zum Thema „erholsamer Schlaf“ vermittelt werden. Faktoren, die die Schlafhygiene negativ beeinflussen, sind oft einfach zu beheben. Dazu gehören zum Beispiel ein zu helles, zu lautes oder zu warmes Schlafzimmer oder auch fehlende Bewegung oder unregelmäßige Schlafenszeiten. Ebenso gilt es, auf Alkohol, Koffein und schwere Mahlzeiten am späten Abend zu verzichten. Diese Maßnahmen sind nicht selbstverständlich und sollten besprochen werden. Die kognitive Verhaltenstherapie basiert auf unterschiedlichen Maßnahmen und Techniken, die an dieser Stelle kurz erläutert werden sollen:

- **Stimuluskontrolle:** Ziel dieser Maßnahme ist es, das Schlafzimmer nur zum Schlafen oder zu sexuellen Aktivitäten zu nutzen, um negative Assoziationen zwischen schlafverhindernden Aktivitäten und der Schlafstätte zu verlernen.
- **Schlafrestriktion:** Diese Maßnahme dient der Regulierung des Tag-Nacht-Rhythmus. Hierbei soll der Patient nur so lange im Bett bleiben, wie er auch tatsächlich schläft. Schlafenszeit und Dauer werden festgelegt oder auch verkürzt, um den Schlaf an sich wieder enger mit der dafür gedachten Schlafstätte zu verbinden. Hierzu gehört auch der Verzicht auf Tag-schlafphasen.
- **Paradoxe Intervention:** Durch die Aufforderung an den Patienten, sich hinzulegen und zu versuchen, möglichst lange wach zu bleiben, soll die Angst vor dem eventuell ausbleibenden Schlaf und die damit einhergehende Erregung reduziert werden.
- **Meditative und Entspannungsverfahren:** Verfahren wie die progressive Muskelentspannung nach Jacobson sowie Biofeedbackverfahren tragen zur besseren Wahrnehmung körperlicher Vorgänge bei und unterstützen das Beruhigen vor dem Zubettgehen. Haben sich Patienten ein schlafverhinderndes Grübeln antrainiert, so kommen präventive, ablenkende und umstrukturierende Techniken zum Einsatz.



Die beschriebenen Maßnahmen und Techniken der kognitiven Verhaltenstherapie werden in der Regel kombiniert und schließen auch den Einsatz von Psychopharmaka nicht aus. Trotz Leitlinienempfehlung wird die kognitive Verhaltenstherapie nach wie vor zu selten eingesetzt.

### Vorsicht Pharmakotherapie

Häufig werden zur Behandlung Psychopharmaka wie Benzodiazepine, Nichtbenzodiazepin-Hypnotika und Antidepressiva verschrieben. Der häufigste Grund für die Einnahme von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-Derivaten (Z-Drugs, siehe Seite 29) sind Insomnien. Obwohl die Anwendungsdauer in der Regel auf 2–4 Wochen beschränkt werden sollte und das hohe Suchtpotenzial bekannt ist, wird die Zahl der von dieser Medikamentengruppe

abhängigen Patienten in Deutschland auf mehr als eine Million geschätzt. Eine Niedrigdosisabhängigkeit wird durch das Aufsuchen verschiedener Ärzte zur Verordnung oder das Verordnen der Präparate auf Privatrezepte häufig verschleiert.

### Fazit

Die kognitive Verhaltenstherapie – auch in Kombination mit einer Pharmakotherapie – zur Behandlung von Insomnien sollte Ärzten als Therapieoption bewusst sein. Der zeitliche Aufwand sowie die erforderliche Adhärenz des Patienten bedingen natürlich Limitationen im Einzelfall. Benzodiazepine und Z-Drugs sind wirkungsvolle Präparate bei der kurzfristigen Therapie der Insomnien, sollten jedoch nur nach strenger Indikation, kurzfristig und unter ärztlicher Kontrolle verordnet werden. ■

DR. MED. BETTINA URBANEK



### Literatur:

1. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Somnologie 2009; 13: 4–160; DOI 10.1007/s11818-009-0430-8.
2. Schlafstörungen, Kognitive Verhaltenstherapie als Mittel der ersten Wahl. Deutsches Ärzteblatt; PP; 3: März 2011.
3. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnien in der deutschen Erwachsenenbevölkerung: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt 2013; 56: 740–748. DOI: 10.1007/s00103-013-1689-2. Online publiziert: 27. Mai 2013.
4. Diagnostik und Therapie in der Hausarztpraxis: Insomnie: <https://doi.org/10.4412/smf.2019.08080>
5. Probleme der Dauertherapie mit Benzodiazepinen und verwandten Substanzen. Deutsches Ärzteblatt 2015; 112 (1–2); 5. Januar.

## Z-DRUGS

## Einsatz mit Risiken

DR. MED. JOACHIM SEFFRIN

Die Negativinformationen zu Schlafmitteln aus der Gruppe der sogenannten Z-Drugs reißen nicht ab. Man versteht darunter die beiden Wirkstoffe Zopiclon und Zolpidem. Anfangs gelobt als gut wirksam, nebenwirkungsarm und nicht süchtig machend, werden bei ihrem Alltagsgebrauch zunehmend Probleme bekannt. Dies betrifft auch ein ernst zu nehmendes Abhängigkeitspotenzial. Bei beiden Medikamenten handelt es sich um Benzodiazepin-Rezeptoragonisten, die mit Benzodiazepinen chemisch nicht verwandt sind, pharmakologisch aber ähnliche Eigenschaften aufweisen.<sup>1</sup> Schon 1995 warnte das arznei-telegramm vor Schlafwandeln und Albträumen im Rahmen der Behandlung mit Zolpidem.<sup>2,3</sup> Zu dieser Zeit standen in der Tat weitaus problematischere Stoffe wie Flunitrazepam mit seinem großen Suchtpotenzial im Fokus und die Z-Drugs schienen zunächst ein großer Fortschritt zu sein. Aber schon 1998 musste erneut über Schlafwandeln nach der Gabe von Zolpidem berichtet werden.<sup>4</sup> Seit 2014 muss in der Patienteninformation von Zolpidem darüber aufgeklärt werden, dass mindestens acht Stunden nach der Einnahme keine Fahrzeuge geführt werden dürfen<sup>5</sup> (Halbwertszeit von Zolpidem 2–3 Std. und 3–6 Std. für Zopiclon<sup>1</sup>). Nun warnt aktuell die US Food and Drug Administration (FDA)<sup>6</sup> vor sogenanntem komplexem Schlafverhalten. Darunter versteht man Schlafwandeln, das Führen von Fahrzeugen im Schlaf und vielfältige andere Aktivitäten im Schlafzustand. In diesem Zustand sind die Betroffenen in Gefahr zu verunglücken, da die Kontrolle durch das Bewusstsein nicht gegeben ist. Mittlerweile überschaut man bei der FDA 66 schwere Ereignisse und 20 mit tödlichem Ausgang. Dabei sind Autounfälle, Unterkühlung, Schusswunden und weitere schwere Unglücke bekannt geworden. Es ist von einer nennenswerten Dunkelziffer auszugehen. Wegen dieser Erkenntnisse verlangt die FDA nun ein „boxed warning“, die prominenteste Form der Warnung bei der FDA, die für die Patienteninformation und Arzneimittelinformation für den Arzt vorgesehen ist. Die Gabe von Z-Drugs ist jetzt bei Patienten mit einer Vorgeschichte von komplexem Schlafverhalten ausdrücklich kontraindiziert: Davon sind ebenso Patienten ohne entsprechende Vorgeschichte betroffen, auch ohne begleitenden Alkoholgebrauch, andere Psychopharmaka oder Opioide, die das Nebenwirkungsrisiko erhöhen, und selbst unter niedrigen Dosen dieser Arzneistoffe. Patienten mit auffälliger Vorgeschichte oder Besonderheiten im Zusammenhang mit der Einnahme sollten die Therapie umgehend beenden und ihren Arzt kontaktieren. Ärzte sollten bei entsprechender Anamnese diese Medikamente nicht verordnen. Seit 2017 dürfen die Wirkstoffe in Frankreich nur noch auf speziellen Rezepten wie Betäubungsmittel verordnet werden. Im selben Jahr wurden in Deutschland von beiden Substanzen dagegen noch 67,7 Millionen DDD verordnet.

## FAZIT

Nach wie vor sind Schlafmittel – hier konkret Zolpidem und Zopiclon – Wirkstoffe mit problematischen Eigenschaften. Auch wenn die Verordnungen der Z-Drugs allgemein und insbesondere zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung langsam zurückgehen,<sup>1</sup> ist es nicht damit getan, sie auf Privatrezepten zu verordnen. Bei gegebener Indikation ist eine Verordnung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zulässig. Folgeverordnungen sind aber vom Regress bedroht. Wiederholungsverordnungen sollten möglichst konsequent vermieden werden, um der Abhängigkeitsgefahr zu begegnen. Die Indikation ist, letztlich wie bei allen Medikamenten, individuell, situationsbedingt und streng zu stellen und die Patienten sind über die möglichen Gefahren aufzuklären. Abonnenten des arznei-telegramms werden frühzeitig per E-Mail über solche wichtigen Neuigkeiten informiert – nicht selten lange bevor deutsche offizielle Stellen reagieren.

## Literatur:

1. Arzneiverordnungsreport 2018; P 557–558.
2. a-t 1995; Nr. 4: 48.
3. a-t 1995; Nr. 10: 103.
4. a-t 1998; Nr. 5: 52.
5. a-t 2014; 45: 80.
6. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>

## ARZNEIMITTELAUSTAUSCH

## Substitutionsausschluss

In der Substitutionsausschlussliste des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) finden sich Wirkstoffe mit den zugehörigen Darreichungsformen, für die in der Apotheke kein Austausch auf ein wirkstoffgleiches preisgünstigeres oder rabattiertes Arzneimittel vorgenommen werden darf.

Dieser Beitrag wurde mit freundlicher Genehmigung von Autor, Redaktion, Verlag und dem Herausgeber – Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg – aus dem Verordnungsforum 46, Juli 2018, übernommen.

Der untersagte Austausch betrifft unter anderem Darreichungsformen wie transdermale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshöchstdauer oder Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit, vor allem aber Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite. Ausschlaggebend für die Entscheidung des G-BA, welche Wirkstoffe für eine Substitution ungeeig-

net sind, ist eine enge therapeutische Breite der Wirkstoffe. Hier können geringfügige Änderungen der Dosis zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen. Diese Festlegungen dienen der Verbesserung der Therapiesicherheit für Patienten und bedeuten, dass das verordnete Präparat unabhängig von

SUBSTITUTIONSAUSSCHLUSSLISTE<sup>1</sup> (Teil B der Anlage VII zur Arzneimittel-Richtlinie)

Wirkstoff	Applikationsform
Betaacetyldigoxin	Tabletten
Buprenorphin	Transdermale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshöchstdauer (z. B. bis zu 3 oder 4 Tage) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden
Carbamazepin	Retardtabletten
Ciclosporin	Lösung zum Einnehmen, Weichkapseln
Digitoxin	Tabletten
Digoxin	Tabletten
Hydromorphon	Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Stunden) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden
Levothyroxin-Natrium	Tabletten
Levothyroxin-Natrium und Kaliumjodid (fixe Kombination)	Tabletten
Oxycodon	Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Stunden) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden
Phenobarbital	Tabletten
Phenprocoumon	Tabletten
Phenytoin	Tabletten
Primidon	Tabletten
Tacrolimus	Hartkapseln, Retardtabletten, Granulat, Salbe
Valproinsäure	Retardtabletten



Die Anlage VII (Abschnitt M, Teil A und Teil B) der Arzneimittel-Richtlinie mit Hinweisen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln finden Sie auf den Seiten des G-BA:



[kvh.link/1903002](https://www.kvh.link/1903002)

INTERNET

der Kennzeichnung des Aut-idem-Feldes in der Apotheke abgegeben werden muss.

Ärzten wird grundsätzlich empfohlen, Präparate, deren Wirkstoffe in der Substitutionsausschlussliste stehen, nicht als Wirkstoff, sondern konkret unter dem Handelsnamen des Fertigarzneimittels zu verordnen. So können Rückfragen vermieden werden. Im Falle einer Erstverordnung soll der Arzt ein möglichst wirtschaftliches Arzneimittel auswählen – wenn möglich, ein Präparat mit Rabattvertrag bei der entsprechenden Krankenkasse.<sup>2,3</sup> Die Substitutionsausschlussliste als Teil B der Anlage VII der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA ist seit dem 10. Dezember 2014 gültig, wobei die letzte Ergänzung um acht Wirkstoffe zum 1. August 2016 in Kraft getreten ist.<sup>1</sup>

### Substitutionsausschluss am Beispiel Levothyroxin

Eine enge therapeutische Breite ist beispielsweise bei dem Schilddrüsenhormon Levothyroxin gegeben. Levothyroxin wird immer individuell dosiert, da die benötigte Dosis von Indikation, Alter, Körpergewicht und Begleiterkrankungen abhängt. Der Wirkungseintritt ist nach drei bis fünf Tagen festzustellen, die pharmakologische Halbwertszeit liegt bei etwa sieben Tagen. Bei einem Wechsel auf ein Präparat eines anderen Herstellers kann es zu Änderungen des TSH-Spiegels und zu unerwünschten Wirkungen kommen. Die Notwendigkeit einer solchen Dosisanpassung kann durch eine engmaschige Überwachung des klinischen Ansprechens des Patienten und zusätzliche Kontrollen der Laborwerte, insbesondere des TSH-Spiegels, festgestellt werden. Um diese zusätzlichen Kontrollen zu vermeiden, wird daher ein Austausch dieser Präparate in der

Apotheke unter allen Umständen vermieden und ausgeschlossen.<sup>4</sup>

Unerwünschte Wirkungen der Levothyroxin-Therapie können am Herz-Kreislauf-System und am Skelett auftreten (als Folge einer Hyperthyreose bei Überdosierung) oder sich als Gewichtszunahme und Obstipation manifestieren (als Folge einer Hypothyreose bei Unterdosierung). Zu den Wechselwirkungen zählen eine Wirkungsverstärkung von Cumarinen sowie die Wirkungsverminderung von oralen Antidiabetika; andererseits können Colestyramin, Rifampicin, aluminium- und eisenhaltige Präparate sowie Kalziumcarbonat die Levothyroxin-Wirkung verringern.<sup>5</sup>

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im Juli 2018 die geplante Einführung einer geänderten Zusammensetzung des Levothyroxin-haltigen Arzneimittels der Firma Merck befürwortet. Die neue Zusammensetzung mit anderen Hilfsstoffen soll die Stabilität des Wirkstoffs verbessern, sodass der deklarierte Arzneistoffgehalt über den gesamten Haltbarkeitszeitraum des Arzneimittels eingehalten werden kann. Diese Änderung ist nach Information des BfArM im 2. Quartal 2019 geplant.<sup>6</sup>

Obwohl es sich nach Änderung der Zusammensetzung formal um das gleiche Arzneimittel handeln wird, sind auch hier die oben genannten Kriterien für Kontrollen wie bei der Umstellung auf ein anderes Präparat zu beachten. Eine zusätzliche Information wird in Form eines Rote-Hand-Briefs zur Einführung des geänderten Präparats erfolgen.<sup>7</sup> Da in Deutschland eine große Auswahl an wirkstoffgleichen Präparaten vorhanden ist, werden nur wenige Patienten betroffen sein. ■

### Literatur:

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie, Anlage VII: Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (Aut idem).
2. Die Substitutionsausschlussliste. Verordnungsforum 2015; 33: 14–5.
3. Neue Liste. Substitutionsausschluss. Verordnungsforum 2016; 39: 24–5.
4. Reiners C. Vorsicht beim Austausch von Levothyroxin. Deutsche Apotheker-Zeitung 2008; 14: 65.
5. Fachinformation Euthyrox-Tabletten, Stand: Juni 2018.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. E-Mail vom 8. November 2018.
7. Paesler J, Frizler M, Grüger T. Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck (Euthyrox). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2018; 3: 4–10.



## FAZIT

- Ärzten wird grundsätzlich empfohlen, Wirkstoffe der Substitutionsausschlussliste unter Angabe des Handelsnamens zu verordnen.
- Die Substitutionsausschlussliste enthält vorwiegend Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite, die in der Apotheke auch ohne Aut-idem-Kreuz nicht ausgetauscht werden dürfen.

## ANTIHISTAMINIKA

# Indikation Juckreiz?

Was beim Einsatz der unterschiedlichen Wirkstoffe zu beachten ist.



## Literatur:

1. Prescrire International, May 2019, Volume 28, No. 204, P 129.
2. arznei-telegramm 3/2001.
3. <https://www.kvhaktuell.de/desloratadin-und-qt-verlaengerung/>
4. Prescrire International, July/August 2019, Volume 28, No. 206, P 180.
5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295295021698>

Antihistaminika kann man in sedierende (erste Generation, überwinden Blut-Hirn-Schranke) und nichtsedierende (zweite Generation) Wirkstoffe einteilen. Diese Differenzierung bezieht sich auf den antimuscarinischen Effekt mancher Substanzen. Alte Antihistaminika wie Doxylamin machen daher müde, was zum Beispiel bei extremem Juckreiz wünschenswert sein kann – und letztlich zur eigentlichen Indikation mutiert (Hoggar Night, Wick Medinait). Die nichtsedierenden Antihistaminika machen aber ebenfalls häufig mehr oder weniger müde. Daneben können auch neuropsychiatrische Effekte wie Verhaltensveränderungen, Aggressivität, Appetitsteigerung und Gewichtszunahme beobachtet werden. Zu diesen Wirkstoffen zählen Cetirizin, Levocetirizin, Loratadin, Desloratadin, Fexofenadin, Ebastin, Rupatadin und Mizolastin. Die Wirkstoffgruppe beinhaltet zudem das Risiko von QTc-Verlängerung<sup>3</sup>, wobei Fexofenadin, ein Metabolit von Terfenadin, wegen des erhöhten Risikos des Auftretens von Torsades des Pointes vermieden werden sollte. Wegen der Gefahr der QTc-Verlängerung sollten diese Wirkstoffe nicht bei Patienten mit Hypokaliämie, Bradykardie, bei bekanntem kongenitalem Long-QT-Syndrom oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, die zur QTc-Verlängerung führen können, eingesetzt werden.

Neben Urtikaria gibt es eine Reihe von Hauterkrankungen, die von qualvollem Juckreiz begleitet werden. Nach den vorliegenden Daten<sup>1</sup> gibt es keinen überzeugenden Nachweis, dass Antihistaminika zum Beispiel bei atopischer Dermatitis, Scabies oder Varizellen einen nennenswert über das Placeboniveau hinausgehenden Effekt bieten. Offensichtlich gibt es auch keine vergleichenden Untersuchungen zu den unterschiedlichen Wirkstoffen im Einsatz gegen Urtikaria. Falls die Behandlungsindikation in der Schwangerschaft zu stellen ist, sollte primär Cetirizin gewählt werden, das als sicher dokumentiert ist. Loratadin sollte wegen der Entwicklung möglicher Malformatio-

nen auf keinen Fall im ersten Trimester eingesetzt werden. Loratadin wird über die Cytochrom-P-450-Isoenzyme CYP 2D6 und CYP 3A4 metabolisiert.<sup>1,4,5</sup> Diese können bei gleichzeitiger Gabe von Wirkstoffen, die die Isoenzyme inhibieren (wie Ketokonazol, Erythromycin), allerdings akkumulieren. Bei Niereninsuffizienz sollte man Cetirizin wegen seiner renalen Elimination vermeiden. Nach unserer Kenntnis bieten Levocetirizin und Desloratadin keine Vorteile gegenüber dem Cetirizin-Razemat oder Loratadin und waren wohl nur als – offenbar effektive – Marketingmaßnahme bei Auslaufen der Patente<sup>2</sup> auf den Markt gekommen.

## Fazit

Wenn man bedenkt, welche Mengen von Antihistaminika im globalen Gebrauch sind, ist die wissenschaftliche Datenbasis zum Thema Juckreiz relativ dürftig. Die vorhandenen Studien umfassen zudem jeweils nur wenige Hundert Probanden. Immerhin kann man feststellen, dass der Einsatz bei Juckreiz – außerhalb von Urtikaria – demnach nicht empfehlenswert ist. Bei chronischer Urtikaria bieten sich Cetirizin und Loratadin, das weniger müde macht, als Wirkstoffe erster Wahl an.<sup>4</sup> Für eine Bevorzugung der anderen Stoffe gibt es unseres Wissens keine Gründe. Als Nebenwirkungen können primär Müdigkeit, Benommenheit und ähnliche Beschwerden das Führen von Fahrzeugen beeinträchtigen. Eine Verlängerung der QTc-Zeit ist möglich, auch durch die anderen Antihistaminika, was aber trotz der extremen Verbreitung der Wirkstoffe zur Behandlung eines Heuschnupfens eher selten vorkommen dürfte. Leistungsrechtlich sind diese Medikamente nur bei Kindern bis zum 12. Lebensjahr sowie für Erwachsene bei schwerer, rezidivierender Urtikaria, in Allergienotfallsets und bei schwerwiegendem, anhaltendem Pruritus zulasten der gesetzlichen Kassen verordnungsfähig. ■

DR. MED. JOACHIM SEFFRIN



## LESERBRIEF ZU EINEM BEITRAG IN KVH AKTUELL 1/2019

## Fluorchinolone: Dauerhafte Gesundheitsschäden

In Ihrem Artikel in der KVH aktuell 1/2019 warnen Sie vor dauerhaften Gesundheitsschäden durch Fluorchinolone. Sehnenrisse und Sehnenentzündungen sowie auch neurologische Symptome sind seit Jahren weitestgehend bekannt. Dennoch möchte ich in diesem Zusammenhang auf eine Veröffentlichung vom BMJ 2019; 364/525 hinwei-

sen: Werden ältere Patienten mit Harnwegsinfekt (HWI) nicht gleich oder gar nicht mit Antibiotika behandelt, haben sie ein erhöhtes Risiko, eine systemische Infektion zu entwickeln und zu sterben. Da Chinolone zu den wichtigsten und effektivsten HWI-Antibiotika zählen, stellt sich für mich ein therapeutisches und ethisches Problem.

DR. MED. JÜRGEN RABE, DREIEICH

### STELLUNGNAHME

Grundlage unserer Nachricht war eine Drug-Safety-Mail der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).<sup>1</sup> Ebenso wurde in einem Rote-Hand-Brief vor verschiedenen Komplikationsrisiken gewarnt<sup>2</sup> und davor von der European Medicines Agency, EMA.<sup>3</sup> Inzwischen wurden diese Warnungen von einem neuen Rote-Hand-Brief vom 8. April dieses Jahres überholt.<sup>4</sup> Darüber hinaus wurde seit Jahren wiederholt im arznei-telegramm, im Arzneimittelbrief und anderen Pharmajournalen kritisch über Chinolone berichtet. Aus Platzgründen kann hier auf Indikationen und Kontraindikationen der Fluorchinolone leider nicht eingegangen werden. Auch wenn Sie, wie auch ich und die meisten unserer Kolleginnen und Kollegen, mit dieser Wirkstoffgruppe gute Erfahrungen gemacht haben, kann nur dringlichst dazu geraten werden, die wiederholten Warnungen sehr ernst zu nehmen. Die Tücke bei Arzneimittelkomplikationen

besteht darin, dass der einzelne Arzt entsprechend selten damit konfrontiert wird und folglich falsche Einschätzungen dazu entwickelt. Um eine Übersicht von Nebenwirkungsrisiken und deren Häufigkeit zu erlangen, sind Meldungen aus der Ärzteschaft über Nebenwirkungen von größter Bedeutung.<sup>5</sup> Über die Jahre wurden sehr viele, auch tödliche Komplikationen im Rahmen der Behandlung mit Fluorchinolonen bekannt. Die Beachtung der Warnungen dient in erster Linie dem Schutz unserer Patienten und nicht zuletzt aus forensischen Gründen unserem eigenen Schutz. Die AkdÄ bietet einen kostenlosen Newsletter an, der uns über aktuelle Arzneimittelgefahren auf dem Laufenden hält.<sup>6</sup> Die Anmeldung ist rasch und einfach bewerkstelligt. Letztlich ist der Einsatz von Fluorchinolonen ja nicht verboten, es ist lediglich darauf zu achten, dass die benannten Indikationsausschlüsse strikt eingehalten werden.

DR. MED. JOACHIM SEFFRIN

### Quellen:

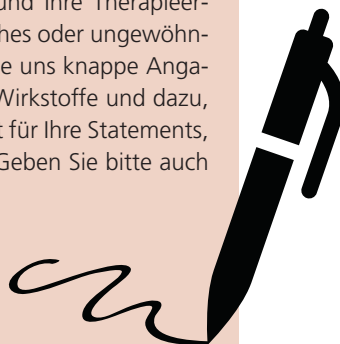
1. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2018-66>
2. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20181026.pdf>
3. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-restrictions-use_en.pdf)
4. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2019/20190408.pdf>
5. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>
6. <https://www.akdae.de/Service/Newsletter/index.php>



## SCHREIBEN SIE UNS!

Das Redaktionsteam freut sich über Ihre Meinung zu unseren Beiträgen und Ihre Therapieerfahrungen im Praxisalltag. Haben Sie zum Beispiel ein besonders umfangreiches oder ungewöhnliches Entlassungsrezept auf den Schreibtisch bekommen? Dann schicken Sie uns knappe Angaben zur Anamnese des betroffenen Patienten, zur Ausgangsdosierung der Wirkstoffe und dazu, wie Sie diese umgestellt oder abgesetzt haben. Wir bedanken uns schon jetzt für Ihre Statements, behalten uns aber deren Veröffentlichung und das Recht der Kürzung vor. Geben Sie bitte auch mögliche Interessenkonflikte an.

Zuschriften per E-Mail oder Post:  
[petra.bendrich@kvhessen.de](mailto:petra.bendrich@kvhessen.de)  
 Kassenärztliche Vereinigung Hessen  
 Europa-Allee 90, 60486 Frankfurt am Main



## RICHTIGSTELLUNG

## Therapiekosten Typ-2-Antidiabetika

In der KVH aktuell-Ausgabe 2/2019 ist uns bei den veröffentlichten Verordnungskosten für das Präparat Victoza ein Fehler unterlaufen. Die Darstellung der Kosten für „Victoza (... bei 1,8 mg Kosten 5 Euro)“ beruht auf einer Kostenberechnung auf Basis der realen

Dosierung und den Packungspreisen und nicht auf der statistisch gemittelten Dosierung der DDD-Kosten. Die Ungenauigkeit bei der Angabe der 1,8-mg-Dosierung bitten wir zu entschuldigen. Die exakte Berechnung lautet:

Victoza-Dosierung	Dosis	Kosten pro Packung	Kosten
0,6 mg / Tag	18 mg pro 3 ml	10 x 3 ml = 570,64 €	1,90 € / Tag
1,2 mg / Tag	18 mg pro 3 ml	10 x 3 ml = 570,64 €	3,80 € / Tag
1,8 mg / Tag	18 mg pro 3 ml	10 x 3 ml = 570,64 €	5,71 € / Tag

Quelle: LauerTaxe, online 15.07.2019

KLAUS HOLLMANN

## IMPRESSUM

### Herausgeber und verantwortlich für die Inhalte:

Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Europa-Allee 90, 60486 Frankfurt am Main  
 petra.bendrich@kvhessen.de | Tel.: 069 24741-6988 | www.kvhessen.de

### Redaktionsstab:

Dr. med. Joachim Fessler (verantw.), Dr. med. Christian Albrecht, Petra Bendrich, Dr. med. Florian Brenck, Ursula Büdel, Dr. med. Stefan Grenz, Prof. Dr. med. Andreas Hamann, Klaus Hollmann, Dr. med. Christian Klepzig, Dr. med. Wolfgang LangHeinrich, Karl Matthias Roth, Dr. med. Joachim Seffrin, Dr. med. Bettina Urbaneck, Dr. med. Gert Vetter, Dr. med. Michael Viapiano, Jennifer Watermann

### Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. Ferdinand Gerlach, Institut für Allgemeinmedizin der Universität Frankfurt; Prof. Dr. med. Sebastian Harder, Institut für klinische Pharmakologie der Universität Frankfurt

Die von Mitgliedern der Redaktion oder des Beirats gekennzeichneten Berichte und Kommentare sind redaktionseigene Beiträge; darin zum Ausdruck gebrachte Meinungen entsprechen der Auffassung des Herausgebers. Mit anderen als redaktionseigenen Signa oder mit Verfasseramen gekennzeichnete Beiträge geben die Auffassung der Verfasser wieder und decken sich nicht zwangsläufig mit der Auffassung des Herausgebers. Sie dienen der umfassenden Meinungsbildung. Die Redaktion behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Veröffentlichung berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- oder Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Wie alle anderen Wissenschaften sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere, was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in dieser Ausgabe des Magazins eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autor und Herausgeber große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung des Magazins entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Herausgeber jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

### Verlag:

wdv Gesellschaft für Medien mbH & Co. OHG, Siemensstraße 6, 61352 Bad Homburg. Objektleitung: Karin Oettel; Redaktionskoordination: Dr. med. Detlef v. Meien-Vogeler; freie Mitarbeit: Dr. phil. nat. Andreas Häckel; Gestaltung: Steffen Klein, Susanne Ischner; Bildredaktion: Andrei Haurylenka; Herstellung: Frank Schlösser; Vertrieb: Marco de Maria; Druck: Vogel Druck und Medienservice GmbH, Leibnizstraße 5, 97204 Höchberg

**Bildnachweise:** Getty Images/Cultura RF/Andrew Brookes (1); wdv/Oana Szekeley (2); Huber & Starke/Tarik Kizilkaya/Serts/Getty Images/Stockphoto/E+ (4–17); Shutterstock/Raj Creationzs (18); Getty Images/Stockphoto, stock.adobe.com (19); Getty Images/Stockphoto/Yodiyim (20–24); Getty Images/Stockphoto/andy0man/turk\_stock (26–29); Shutterstock/ALX1618 (32); stock.adobe.com (35–36); Getty Images/© 2019 Sunyixun (I)

**Redaktionsschluss: 28. August 2019**



Wenn Sie KVH aktuell auch auf Ihrem Smartphone oder Tablet lesen möchten, scannen Sie einfach den QR-Code. Sie gelangen damit direkt zum WebMagazin.



[www.kvhaktuell.de](http://www.kvhaktuell.de)

WebMagazin



## PATIENTENINFORMATION

# SCHLAFLOSE NÄCHTE – WARUM? WAS HILFT?

Liebe Leserin, lieber Leser,

viele von uns kennen das: Man kriegt kein Auge zu, obwohl man müde ist. Dann fängt man an nachzudenken, wälzt sich im Bett umher und wacht ständig auf. Tagsüber ist man gerädert und bringt nichts zustande. Wenn Sie häufig solche Nächte haben, finden Sie hier Informationen zu Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten. Außerdem erfahren Sie, was Sie selbst tun können, um besser schlafen zu können.

### ► Insomnie – Was ist das?

Jeder schläft mal schlecht. Aber etwa 6 von 100 Menschen haben Schlafprobleme: Sie können nicht ein- oder durchschlafen. Morgens wachen sie nicht erholt auf. Wenn das mindestens dreimal pro Woche über einen Monat lang vorkommt, sprechen Fachleute von einer Insomnie. Betroffene Menschen denken abends im Bett oft viel an ihre Schlafstörungen. Sie quälen sich mit Gedanken wie „Ich muss jetzt unbedingt schlafen, sonst bin ich morgen nicht fit“. Während des Tages machen sie sich dann Sorgen wegen des fehlenden Schlafs. Ein Teufelskreis kann entstehen. Viele Betroffene leiden erheblich unter der Schlaflosigkeit oder fühlen sich dadurch im Alltag beeinträchtigt.

### ► Was sind mögliche Ursachen?

Viele Umstände können eine Ein- und Durchschlafstörung begünstigen oder auslösen.

Beispiele sind:

- Stress, etwa bei der Arbeit oder im Privatleben
- Koffein, Alkohol oder Drogen
- körperliche oder seelische Krankheiten, wie Schmerzen, Schlaganfall, Depression oder Demenz
- Medikamente, wie bestimmte Antibiotika, Blutdruck- oder Asthmamittel
- Schichtarbeit
- Persönlichkeitseigenschaften, wie Perfektionismus
- erbliche Veranlagung

Nächtliches Grübeln oder Schlafgewohnheiten, wie ein Mittagsschlaf, können dazu beitragen, dass die Schlafstörung dauerhaft wird.

### ► Macht Schlaflosigkeit krank?

Wer schlecht schläft, kann seelisch krank werden. Die Insomnie kann vor allem depressiv machen. Außerdem haben Betroffene langfristig ein höheres Risiko für Bluthochdruck, Herzinfarkt oder Herzversagen. Ob zu wenig Schlaf dick macht, ist bislang unklar.

### ► Wie stellt man Insomnie fest?

Im Gespräch stellt Ihre Ärztin oder Ihr Arzt Fragen, etwa nach Schmerzen, Krankheiten, Medikamenten, Stress, Arbeitszeiten oder Schlafverhalten. Dazu gehört auch, ob Sie Alkohol trinken oder Rauschmittel nehmen. Ihre Antworten helfen, den Grund für Ihre Beschwerden zu finden. Körperliche Untersuchungen, Schlaftagebücher oder Fragebögen geben zusätzliche Hinweise. Um Bett- und Schlafenszeiten zu erfassen, gibt es kleine, tragbare Geräte. Messungen mit Apparaten im Schlaflabor können in bestimmten Fällen weitere Informationen liefern.

### ► Behandlungsmöglichkeiten

#### ■ Kognitive Verhaltenstherapie

Die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) ist eine Form der Psychotherapie. Wie Studien zeigen, hilft sie bei einer dauerhaften Insomnie. Die Wirksamkeit hält auch lange nach Therapieende an. Daher empfehlen Fachleute für Erwachsene an Erstes eine KVT. Eine KVT gibt es als Einzel-, Gruppen- oder Onlinetherapie. Sie besteht aus vielen Bausteinen. Sie lernen unter anderem, sich zu entspannen, oder bekommen Hinweise, wie Sie besser schlafen. Außerdem helfen Techniken, negative Denkschleifen zu durchbrechen



#### Verantwortlich für den Inhalt:

Ärztliches Zentrum für  
Qualität in der Medizin  
(ÄZQ) im Auftrag der  
Kassenärztlichen  
Bundesvereinigung  
(KBV) und der Bundes-  
ärztekammer (BÄK)  
[www.patinfo.org](http://www.patinfo.org)  
[www.aezq.de](http://www.aezq.de)

#### KONTAKT





## ■ **Medikamente**

Ihre Ärztin oder Ihr Arzt kann Ihnen Medikamente anbieten, wenn eine KVT nicht gut wirkt oder nicht möglich ist. Allerdings können diese Nebenwirkungen verursachen. So können zum Beispiel Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe schnell abhängig machen. Auch beruhigende Antidepressiva können bei Insomnien in Frage kommen. Nach Ansicht von Fachleuten können Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe oder Antidepressiva den Schlaf verbessern, aber nur, wenn sie kurze Zeit eingenommen werden. Wegen der Datenlage und möglicher Nebenwirkungen können sie derzeit eine generelle Empfehlung zur Langzeitbehandlung nicht aussprechen. Der Nutzen von pflanzlichen Mitteln mit Baldrian, Passionsblume, Melisse oder Hopfen ist bisher nicht gut nachgewiesen. Daher geben Fachleute dafür keine Empfehlung.

## ■ **Weitere Verfahren**

Hierzu zählen zum Beispiel Achtsamkeit, Akupunktur, Aromatherapie, Bewegung, Homöopathie, Lichttherapie, Massage, Meditation, Musiktherapie oder Yoga. Allerdings ist ihr Nutzen bislang nicht ausreichend durch Studien belegt.

## ▶ **Was kann man selbst tun?**

Bevor Sie eine Behandlung beginnen, können vielleicht schon diese Regeln Ihren Schlaf verbessern:

- Nach dem Mittagessen sollten Sie Getränke mit Koffein nicht mehr trinken, wie Kaffee, schwarzen Tee oder Cola.
- Trinken Sie vor dem Zubettgehen nur wenig oder gar keinen Alkohol. Ein „Schlummertrunk“ oder „Feierabendbier“ sind keine guten Schlafmittel.
- Wählen Sie abends möglichst leichte Mahlzeiten.
- Versuchen Sie, regelmäßig körperlich aktiv zu sein.
- Lassen Sie den Tag entspannt ausklingen. Verzichten Sie vor dem Zubettgehen auf geistig oder körperlich anstrengende Tätigkeiten.
- Finden Sie Ihr persönliches Einschlafritual und schaffen Sie eine angenehme Schlafumgebung.
- Schauen Sie nicht auf die Uhr, wenn Sie nicht einschlafen können oder nachts wach geworden sind.

Das folgende Vorgehen kann gegen das nächtliche Gedankenkarussell und schlafstörende Verhaltensweisen helfen. Der Fachbegriff dafür ist Stimuluskontrolle:

- Legen Sie sich abends nur ins Bett, wenn Sie wirklich müde sind. Wichtig: Das Bett ist nur zum Schlafen oder für Sex da.
- Falls Sie nicht einschlafen können, stehen Sie nach 15 Minuten wieder auf und verlassen Sie das Schlafzimmer. Gehen Sie erst wieder ins Bett, wenn Sie schläfrig sind. Diese Vorgehensweise können Sie gegebenenfalls wiederholen.
- Stehen Sie morgens immer zur selben Zeit auf. Vermeiden Sie ein Schläfchen zwischendurch.

Weitere Tipps und Unterstützung können Sie in Selbsthilfegruppen bekommen.

## **Auf einen Blick: Insomnie**

- Eine Insomnie ist eine Schlafstörung. Mit einfachen „Schlafregeln“ kann man selbst etwas dagegen tun.
- Mit einem Gespräch, einer körperlichen Untersuchung, einem Schlafstagebuch und Fragebögen lässt sich eine Insomnie erkennen. Zusätzliche Untersuchungen können helfen, den Grund zu finden.
- Fachleute empfehlen zur Behandlung als Erstes eine kognitive Verhaltenstherapie, bevor Ärztinnen oder Ärzte Medikamente anbieten. Allerdings sollten verschreibungspflichtige Medikamente nur kurz zum Einsatz kommen.



Über diesen Kurzlink können Sie sich ein PDF der Patienteninformation „Schlaflose Nächte – Warum? Was hilft?“ herunterladen:



[kvh.link/1903003](https://kvh.link/1903003)

INTERNET