

im blickpunkt

INFORMATION FÜR VERTRAGSPARTNER



**Qual der Wahl bei den Antidepressiva
Potentiell inadäquate Medikation
Magnesiummangel durch PPI**

B  K

Burgenländische
Gebietskrankenkasse

Inhalt

Die Qual der Wahl: Welche Antidepressiva der 2. Generation für welchen Patienten/ welche Patientin?	Seite 3
Potentiell inadäquate Medikation (PIM) - was heißt das?	Seite 8
Protonenpumpenhemmer: Magnesiummangel bei Langzeittherapie	Seite 10
Teilung von Tabletten	Seite 12
Analyse der Heilmittel-Kostenentwicklung 2012	Seite 14
Medikamentöse Therapie der milden Hypertonie	Seite 17
Generika ohne Preisvorteil?	Seite 18

Impressum und Offenlegung gemäß §§ 24, 25 Mediengesetz Medieninhaberin und Herausgeberin:

Burgenländische Gebietskrankenkasse, gesetzliche Krankenversicherung, Esterhazyplatz 3, 7000 Eisenstadt, UID Nummer: ATU 16253300

Kontaktadresse: Dipl.-Ing. Berthold Reichardt, Behandlungsökonomie, Telefon +43 2682608-1405, E-Mail: berthold.reichardt@bgkk.at

Vertretungsbefugte Organe der Burgenländischen Gebietskrankenkasse:
Obmann Hartwig Roth,
1.Obmann-Stellvertreter Johann Wagner,
2.Obmann-Stellvertreterin Josefine Rasztovits
Direktor Mag. Christian Moder,
Direktor-Stellvertreter Franz Winkovitsch

Aufsichtsbehörde: Die österreichische Sozialversicherung unterliegt der Aufsicht des Bundes. Oberste Aufsichtsbehörde ist der Bundesminister für Gesundheit

Erscheinungsweise: unregelmäßig ca. 4x jährlich

Die Publikation und alle darin enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die Meinung der Autorin/des Autors und nicht der Redaktion wieder.

Sämtliche zur Verfügung gestellten Informationen und Erklärungen sind unverbindlich, die Burgenländische Gebietskrankenkasse übernimmt keine Gewähr oder Haftung für deren Richtigkeit oder Vollständigkeit und können daraus keinerlei Rechtsansprüche begründet werden. Grundlegende Richtung des periodischen Mediums: Fach- und Informationsblatt für die Vertragspartner/innen der Burgenländischen Gebietskrankenkasse und Entscheidungsträger/innen im Burgenländischen Gesundheitssystem

Druck: Wiener Gebietskrankenkasse, Wienerbergstraße 15-19, 1100 Wien
Satz- und Druckfehler vorbehalten

Bildquelle: Bilderbox, WGKK und BGKK
Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Genehmigung der BGKK gestattet

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Vorausschau der Kostenentwicklung im Medikamentenbereich ist mit großen Unsicherheiten behaftet. Auch wenn auf der Homepage der EMA (http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) bereits Informationen sowohl über bevorstehende Neuzulassungen als auch über derzeit bearbeitete Zulassungsanträge verfügbar sind, bleibt die Marktpenetrationsgeschwindigkeit und die Preisgestaltung der neuen Produkte unbekannt. Andererseits ist auch absehbar, welche Substanzen demnächst generisch verfügbar sein werden. Capecitabin, Infliximab, Imatinib, Telmisartan und Zoledronat könnten demnächst eine Zulassung als Generikum oder Biosimilar erhalten.

Im Vordergrund der Heilmittelökonomie stehen allerdings jene Substanzen, die bereits mit großem Preisvorteil verfügbar sind. Für das Gesundheitssystem ist wichtig, dass die kostengünstigen Statine, ARB oder Antipsychotika bevorzugt verordnet werden, damit in die Weiterentwicklung des Gesundheitssystems investiert werden kann. Denn trotz guter Kennzahlen des österreichischen Gesundheitssystems im internationalen Vergleich gibt es zahlreiche bekannte Bereiche mit Verbesserungsmöglichkeiten, die derzeit nicht finanzierbar sind.

Die „Frühlingsboten“ könnten auf ein erfolgreiches Jahr 2013 für das Gesundheitssystem hinweisen. Der Großteil der ordnungsrelevanten Kardiaka wie ACE-Hemmer, ARB, Betablocker, Calciumantagonisten, Statine und Psychopharmaka wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antidementiva kosten nur mehr einen Bruchteil der Preise vor einigen Jahren. Es tut allerdings weh, wenn z.B. ein ACE-Hemmer um über € 15,- verordnet wird, wenn zumindest gleichwertige Alternativen um € 5,- verfügbar sind.

Carpe diem und die kostengünstigen Alternativen, damit sich unser Gesundheitssystem auch 2013 gut entwickeln kann.

Freundliche Grüße
Berthold Reichardt

Die Qual der Wahl: Welche Antidepressiva der 2. Generation für welchen Patienten/welche Patientin?

Die amerikanische Agency for Health Care Research and Quality hat vor kurzem eine große systematische Übersichtsarbeit zur medikamentösen Behandlung von depressiven Erkrankungen veröffentlicht.¹ Die Arbeit schloss mehr als 200 Studien ein und führte aufwändige statistische Analysen durch, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Antidepressiva der 2. Generation zu vergleichen. Im Folgenden fassen wir die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie zusammen.

Depressive Erkrankungen

Depressive Erkrankungen zählen neben Angststörungen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Im Rahmen der österreichischen Gesundheitsbefragung 2006/07 berichteten 10,9 % der weiblichen und 6,7 % der männlichen Wohnbevölkerung im Alter ab 15 Jahren in ihrem Leben bereits einmal an chronischen Angstzuständen oder Depressionen erkrankt zu sein.² Dies entspricht auch den Ergebnissen einer systematischen Übersichtsarbeit über europäische epidemiologische Studien aus den Jahren 1990-2004. Die 12-Monats-Prävalenz für das Auftreten einer Depression für Frauen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren wird auf 11,2 % (95 % CI: 9,9-12,6) und für Männer derselben Altersgruppe auf 5,5 % (95 % CI: 4,4-6,7 %) geschätzt.³

Depressive Erkrankungen stellen nicht nur eine schwere Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen dar, sondern können auch schwerwiegende familiäre, soziale und berufliche Folgen nach sich ziehen. Aus Sicht der Gesellschaft gehen die Kosten von depressiven Erkrankungen daher weit über die medizinischen Behandlungskosten hinaus und umfassen Kosten verursacht durch soziale Betreuungsleistungen und Arbeitsausfälle. Auf europäischer Ebene wurden die direkten und indirekten Erkrankungskosten für Depression und bipolare Erkrankungen im Jahr 2010 auf rund 113 Milliarden Euro geschätzt.⁴

Im ärztlichen Alltag bedeuten die hohe Inzidenz und Prävalenz von depressiven Erkrankungen, dass Ärzte und Ärztinnen häufig mit der Entscheidung konfrontiert sind, welche Medikation die Beste für einen einzelnen Patienten bzw. eine einzelne Patientin darstellt. Die pharmazeutische Industrie ver-

sucht die Entscheidungsfindung zu beeinflussen, in dem sie alleine in den USA jährlich an die 400 Millionen US\$ für Werbung ausgibt, um Ärzte und Ärztinnen von den Vorzügen des eigenen Produktes zu überzeugen.

Antidepressiva der 2. Generation

Antidepressiva der 2. Generation zählen zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten überhaupt. Für die Behandlung von Depression haben sie aufgrund geringerer Nebenwirkungen Antidepressiva der 1. Generation (z.B. Trizyclika, Monoaminooxidase-Hemmer) weitgehend abgelöst. Zu den Antidepressiva der 2. Generation zählen Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und weitere Medikamente mit verwandten Wirkmechanismen (siehe Tabelle 1).

Verschreibungspraxis in Österreich

Für die folgenden Aussagen zur Verschreibungspraxis von Antidepressiva allgemein und Antidepressiva der 2. Generation im Besonderen wurden die Analysen von der österreichischen Sozialversicherung zur Verfügung gestellt. Im Jahr 2010 erhielten rund 772.000 Personen in Österreich Antidepressiva verordnet. Dies stellte Kosten in der Höhe von rund 97 Millionen Euro (excl. UST) dar. Rund neun von zehn (93 %) aller Verordnungen für Antidepressiva im Jahr 2010 waren Antidepressiva der 2. Generation. Insgesamt erhielten im Jahr 2010 somit 9 % der bei den österreichischen Krankenversicherungsträgern versicherten Personen (11 % der Frauen und 6 % der Männer) mindestens einmal Antidepressiva der 2. Generation verschrieben. Dies entspricht in etwa der Betroffenheit laut epidemiologischen Studien. Rund sieben von zehn Patienten bzw. Patientinnen (68 %) waren Frauen und etwa zwei Drittel waren älter als 49 Jahre.

In den Jahren 2009/10 stammten 63 % aller Erstverschreibungen für Antidepressiva der 2. Generation von Allgemeinmedizinern und Allgemeinmedizinerinnen und rund 15 % der Erstverschreibungen von Ärzten und Ärztinnen der Fachrichtung Neurologie und/oder Psychiatrie. Der Anteil der Erstverschrei-



„welches ist das individuell richtige?“

bungen von Allgemeinmediziner/innen wird aufgrund der Weitergabe von Medikamentenmustern bei Fachärzten und Fachärztinnen und anderer Verschreibungspraktiken vermutlich überschätzt.

Vier von zehn der in den Jahren 2009 und 2010 erstmalig Behandelten bekamen Antidepressiva der 2. Generation jedoch nur für maximal ein Monat („Einmal-Verordnungen“). Die Einnahmedauer sollte jedoch mindestens acht Wochen andauern, um eine therapeutische Wirksamkeit zu erfüllen. Demgegenüber steht jedoch ein Anteil an Personen von fast 40 %, die zumindest ein Jahr lang mit Antidepressiva behandelt wurden.

Aus dem Erstattungskodex (EKO) standen im Jahr 2010 in Österreich zumindest 15 Antidepressiva der 2. Generation zur Verfügung. Die am häufigsten eingesetzten Medikamente (85 % aller mit AD der 2. Generation Behandelten) werden in der systematischen Übersichtsarbeit behandelt.

Behandlung von akuter schwerer Depression

In der täglichen Praxis ist Depression ein häufiges Krankheitsbild, das eine adäquate Therapie erfordert. Aufgrund der Vielzahl an zugelassenen Medikamenten für die Behandlung von Depression, stellt sich für Ärzte und Ärztinnen daher die Frage, ob es Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit gibt und welche medikamentöse Therapie die beste Wahl ist, um eine akute Depression zu behandeln.

Die Ergebnisse der Meta-Studie zeigten, dass bei der

Behandlung der akuten Depression keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit von Antidepressiva der 2. Generation bestehen. Die therapeutische Erfolgsrate ist bei allen Antidepressiva der 2. Generation limitiert und liegt bei circa 60 %. Keines der Medikamente zeigte sich deutlich wirksamer als die anderen. Alle Antidepressiva müssen zumindest 4 Wochen eingenommen werden, um eine therapeutische Wirksamkeit zu entwickeln, nur bei Mirtazapine scheint das therapeutische Ansprechen auf die Medikation etwas rascher zu erfolgen. Patienten bzw. Patientinnen, die mit Mirtazapine behandelt wurden, sprachen signifikant häufiger in den ersten 2 bis 4 Wochen auf die Therapie an, als Personen, denen andere Antidepressiva verschrieben wurden.

Antidepressiva der 2. Generation sind trotzdem keine identen Medikamente. Unterschiede bestehen vor allem in Bezug auf Nebenwirkungen, Einnahmefrequenzen (siehe Tabelle 1), Wirkungsbeginn und Kosten. Vor allem Nebenwirkungen können bei der Wahl eines Medikaments ausschlaggebend sein. Insgesamt erfahren mehr als 60 % aller Personen, die ein Antidepressivum einnehmen, zumindest eine Nebenwirkung. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, sexuelle Dysfunktion und Gewichtszunahme. Bei den Häufigkeiten der einzelnen Nebenwirkungen bestehen durchaus Unterschiede zwischen den Medikamenten. Venlafaxin weist beispielsweise ein statistisch signifikant höheres Risiko für Übelkeit und Erbrechen als andere Antidepressiva auf. Personen, die Venlafaxin einnehmen, brechen die Therapie auch wesentlich häufiger ab, als Personen, die mit anderen Antidepressiva behandelt werden. Sertralin verursacht häufiger Diarrhoe, Paroxetin sexuelle Dysfunktion, Trazodon Müdigkeit und Mirtazapine Gewichtszunahme als andere Medikamente. Bupropion führte deutlich seltener zu sexuellen Dysfunktionen als andere Antidepressiva.

Bei ähnlicher Wirksamkeit bedeuten diese Unterschiede, dass Ärzte und Ärztinnen Vor- und Nachteile einzelner Medikationen individualisiert in Betracht ziehen müssen. Einem rascheren Ansprechen auf die Therapie mit Mirtazapine muss das Risiko einer Gewichtszunahme mit einem



„die individuellen Besonderheiten berücksichtigen“

möglichen Abbrechen der Therapie gegenüber gestellt werden. Sertralin mit einem erhöhten Risiko für Diarrhoe sollte bei älteren, geschwächten Personen vorsichtig verschrieben werden. Die Einnahmehäufigkeit kann bei der Therapietreue (Compliance) der Personen eine Rolle spielen. Im Report zeigten sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit von Retard- und normaler Medikation.

Behandlung von Depression mit Begleitsymptomen

An Depression Erkrankte beschreiben häufig Begleitsymptome wie Schmerz, Angst, Somatisierung, Schlafstörungen oder Antriebsschwäche. Manchmal steht diese Begleitsymptomatik klinisch im Vordergrund. Die Marketingbemühungen mancher pharmazeutischer Unternehmen zielen darauf ab, bestimmte Antidepressiva für Personen mit spezifischen Begleitsymptomen anzupreisen (z.B. Duloxetine für Personen mit Schmerz als Begleitsymptom). Ergebnisse der Meta-Studie zeigten, dass die spezifische Wirksamkeit von Antidepressiva auf die meisten Begleitsymptome nie wissenschaftlich untersucht wurde. Für jene Begleitsymptome, für die es wissenschaftliche Studien gab (Angst, Schmerz, Schlafstörungen), zeigten sich meist keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit. Bei Duloxetine zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Paroxetin in der

Schmerzreduktion, dieser war klinisch nicht wirklich wesentlich. Einzig Trazodon zeigte eine deutliche Verbesserung in Schlafstörungen im Vergleich zu SSRIs.

Behandlung von Patienten bzw. Patientinnen, die nicht adäquat auf die erste Therapie ansprechen

Fast jede zweite Person (um die 40 %) mit akuter schwerer Depression spricht auf eine Therapie mit Antidepressiva der 2. Generation nicht adäquat an. Bei weniger als der Hälfte kann mit der ersten medikamentösen Therapie eine Remission erzielt werden. Internationale Leitlinien empfehlen daher, dass das adäquate Ansprechen auf eine antidepressive Medikation nach circa 6 bis 8 Wochen beurteilt werden soll. Bei Nicht-Ansprechen auf die Therapie, muss die Medikation umgestellt werden. Für Ärzte und Ärztinnen ist es daher wesentlich mit mehr als einem Antidepressivum vertraut zu sein, weil ein Wechseln der Medikation bei fast jeder/jedem 2. Patient/in notwendig sein wird. Nach Umstellen der Therapie konnte in klinischen Studien bei zumindest 25 % der Personen, die auf die erste Medikation nicht ansprechen, eine deutliche Verbesserung erzielt werden. Insgesamt zeigten sich in der systematischen Übersichtsarbeit nur geringe Unterschiede in der Wirksamkeit bei Antidepressiva der 2. Generation, wenn sie als Folgetherapie



„Unterschiede sind oft gering“

eingesetzt wurden. In manchen Studien wirkte Venlafaxin etwas besser als SSRIs, in anderen zeigte sich kein Unterschied. Auch eine Kombination von zwei unterschiedlichen Antidepressiva konnte keinen therapeutischen Mehrwert erzielen.

Behandlung von Dysthymie und leichten Formen von Depression

Dysthymie ist eine chronische depressive Erkrankung, von der circa 1,5 % der erwachsenen Bevölkerung betroffen sind. Die depressive Verstimmung muss bei Dysthymie an der Mehrzahl der Tage über 2 Jahre gegeben sein. Essstörungen, Schlafstörungen, Antriebsstörungen, Entscheidungsschwäche oder Gefühle der Hoffnungslosigkeit sind typische Symptome, die mit Dysthymie einhergehen. Derzeit gibt es keine verlässliche Evidenz aus wissenschaftlichen Studien, dass Dysthymie mit Antidepressiva der 2. Generation erfolgreich behandelt werden kann. Andere Optionen, wie zum Beispiel Psychotherapie, sollten daher in Betracht gezogen werden.

Ähnlich gestaltet sich auch die Evidenzlage bei leichten Formen von Depression, zum Beispiel depressiver Verstimmungen als Reaktion auf Schicksalsschläge oder depressive Verstimmungen im Zuge von Demenz oder anderen Erkrankungen. Derzeit gibt es keine verlässlichen Studien, die die Wirksamkeit von Antidepressiva der 2. Generation für die Behandlung von leichter Depression belegen würden. Vorhandene Studien wurden entweder methodisch schlecht durchgeführt oder zeigen keine bessere Wirksamkeit von Antidepressiva

als Placebo. Antidepressiva sollten daher bei Dysthymie und leichter Depression nur vorsichtig und unter Abwägung der Folgen von möglichen Nebenwirkungen eingesetzt werden.

Schwere Nebenwirkungen von Antidepressiva der 2. Generation

Neben leichten Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und anderen (siehe oben) besteht bei Antidepressiva auch das Risiko für schwere, lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Die wesentlichsten hierbei sind Suizid, kardiovaskuläre Ereignisse, Krampfanfälle, Blutungen, Serotonin Syndrom, Hyponatriämie, oder Lebertoxizität. Für die meisten dieser schweren Nebenwirkungen ist die Evidenz unzureichend, um einen Unterschied zwischen den einzelnen Medikamenten beurteilen zu können.

Das Suizidrisiko ist vor allem bei der Behandlung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Antidepressiva erhöht. Suizid unter Antidepressiva-Therapie tritt bei circa 1 von 8.000 Patient/innen auf und ist bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die mit Antidepressiva behandelt werden, signifikant höher als mit Placebo. Bei älteren Erwachsenen scheinen Antidepressiva allerdings das Risiko für Suizid wiederum zu reduzieren. Mit den derzeit vorhandenen Studien kann nicht beurteilt werden, ob es Unterschiede in Suizidrisiko zwischen den einzelnen Medikamenten gibt.

Fazit

Antidepressiva der 2. Generation zeigen keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit. Bei

der Behandlung von akuter schwerer Depression sollten daher vor allem Unterschiede in potentiellen Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden. Bei fast jedem/jeder 2. Patient/in spricht eine Therapie nicht adäquat an. Eine Umstellung auf ein anderes Antidepressivum soll nach 6 bis 8 Wochen in Betracht gezogen werden, wenn es zu keiner adäquaten Verbesserung der Symptome kommt. Bei leichten Formen der Depression sollen Antidepressiva nur nach sorgsamer Abwägung eingesetzt werden. Die Wirksamkeit von Antidepressiva der 2. Generation bei leichter Depression oder Dysthymie ist unklar, das Risiko für zum Teil schwere Nebenwirkungen bleibt jedoch bestehen.

Empfohlene Dosis von Antidepressiva der 2. Generation für die Behandlung von Depression bei Erwachsenen

Wirkstoff	Üblicher täglicher Dosisbereich	Häufigkeit
Bupropion	150 – 300 mg	Einmal täglich
Citalopram	20 – 40 mg	Einmal täglich
Duloxetin	40 – 60 mg	Einmal oder zweimal täglich
Escitalopram	10 – 20 mg	Einmal täglich
Fluoxetin	20 – 60 mg	Einmal täglich
Fluvoxamin	100 – 300 mg	Ein- bis dreimal täglich
Mirtazapin	15 – 45 mg	Einmal täglich
Paroxetin	20 – 50 mg	Einmal täglich
Sertralin	50 – 200 mg	Einmal täglich
Trazodon	50 – 400 mg	Ein- bis dreimal täglich
Venlafaxin	75 – 375 mg	Ein- bis dreimal täglich

Tabelle 1

Zusammenfassung der wesentlichsten Punkte bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit von Antidepressiva der 2. Generation bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen

- Kein Unterschied in Wirksamkeit bei der Behandlung von akuter schwerer Depression
- 40 % aller Behandelten sprechen auf die Medikation nicht an
- Kein Unterschied in Wirksamkeit bei der Behandlung von Depression mit Begleitsymptomen wie Schmerz und Angst. Trazodon wirkt besser bei Schlafstörungen
- Unterschiede in Nebenwirkungen sind gegeben und sollten bei der Auswahl der Medikamente bedacht werden. Erhöhtes Risiko für:
 - o Nausea und Ermesis bei Venlafaxin
 - o Diarrhoe bei Sertralin
 - o Gewichtszunahme bei Mirtazapin
 - o Sexueller Dysfunktion bei Paroxetin
 - o Somnolenz bei Trazodon
- Bupropion hat das geringste Risiko für sexuelle Dysfunktion
- Wirksamkeit für die Behandlung von Dysthymie und leichter Depression ist nicht belegt
- Schwere Nebenwirkungen wie Suizidrisiko, kardiovaskuläre Ereignisse, Blutungen, Krampfanfälle oder Hyponatriämie müssen bei allen Antidepressiva in Betracht gezogen werden.

**Autoren: Christina Kien
Gerald Gartlehner**

1. Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, De Veugh-Geiss AM, Gaynes BN, Krebs EE, Lux LJ, Morgan LC, Shumate JA, Monroe LG, Lohr KN. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review. Executive Summary. Comparative Effectiveness Review No. 46.: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
2. Klimont J, Kytir J, Leitner B. Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/07. Hauptergebnisse und methodische Dokumentation. Wien: Statistik Austria;2007.
3. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies. Eur Neuropsychopharmacol. Aug 2005;15(4):357-376.
4. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol. Oct 2011;21(10):718-779.

Quelle
Prof. Dr. Gerd Glaeske et. al, Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie; Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit

Potentiell inadäquate Medikation (PIM) - was heißt das?



**Univ. Prof. Dr. Regina
Roller-Wirnsberger,
MME**

**Prof. für Geriatrie an
der Medizinischen
Universität Graz
Universitätsklinik für
Innere Medizin Graz**

Ein kurzes Update zum Medikationsverhalten bei multimorbiden älteren PatientInnen in Österreich

Hintergrund

Die Betreuung geriatrischer PatientInnen (= per definitionem der / die multimorbide PatientIn ab dem 70. Lebensjahr) stellt heute eine wirtschafts- und sozialpolitische Herausforderung dar. Eine Studie, an der acht OECD Staaten teilnahmen, hat ergeben, dass 30 bis 50 Prozent der Gesundheitsausgaben in den beteiligten Staaten in die Versorgung dieser Bevölkerungsgruppe fließen (Anderson G.F. und Hussey P.S. 2000). Die Betreuung und Pflege muss auf die individuellen Bedürfnisse dieser PatientInnen, die persönlichen Ziele, die Werte und die funktionellen Ressourcen abgestimmt sein. Einen wesentlichen Kernpunkt ärztlichen Handelns stellt dabei die Koordination der pharmakologischen Therapie im Rahmen der Multimorbidität dar. Vielfach bedingt eine leitlinienkonforme Therapie bei den Betroffenen das Phänomen der „Polypharmazie“. Man schätzt, dass 35 % der älteren, selbstständig lebenden Bevölkerung an den unerwünschten Wirkungen ihrer Medikation leiden, ein Drittel davon nimmt deswegen ärztliche Hilfe in Anspruch. Jährlich versterben in den Vereinigten Staaten rund 100.000 Personen durch unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten bzw. als Folge von Medikamenteninteraktionen. Für Österreich muss mit ca. 5.000 Be-

troffenen gerechnet werden, wobei geschätzt zwei Drittel dieser Fälle vermieden werden könnte. Eine große Rolle spielen dabei sowohl die medikamentöse Über- wie auch die Unterversorgung. Experten beziffern die Anzahl von zu Hause lebenden SeniorInnen, welche ungeeignete Medikationen erhalten, zwischen 11,5 bis 14 Prozent (Lindley 1992, Ko 1996).

Zu einer besonders „vulnerablen“ PatientInnen-Gruppe gehören in diesem Zusammenhang Personen in Langzeitpflegeeinrichtungen. Ihre körperlichen, aber auch psychischen Einschränkungen geben oft Anlass zu unzähligen Zusatzmedikationen. So zeigen rezente Studien, dass Langzeitpflege-BewohnerInnen bis zu viermal so viele Medikamente erhalten wie zu Hause lebende SeniorInnen (Stern 1993, McMurdo 2007, Walley 1995). Speziell bei dieser Bevölkerungsgruppe besteht ein dringender Handlungsbedarf von Seiten der betreuenden Ärzteschaft.

Der vorliegende Beitrag versucht Hintergründe der Pharmakotherapie bei älteren multimorbiden Menschen zu beleuchten. In der nächsten Ausgabe dieser Zeitschrift werden praktische Tools zur Optimierung individueller Therapieschemata unter dem Blickwinkel der Geriatrie vorgestellt.

Potentially inappropriate medication (PIM)

Grundlagen zum Medikationsverhalten bei geriatrischen PatientInnen

Was versteht man unter einer potentiell ungeeigneten Medikation:

1. Medikationen, welche ohne entsprechende Indikation verabreicht werden
2. für eine gewisse PatientInnengruppe ungeeignet sind
3. in einer individuell ungeeigneten Dosierung verabreicht werden.

Die Verabreichung vieler unterschiedlicher Medikationen kann zu zusätzlichen Beeinträchtigungen führen (Polypharmazie), dies v.a. bei Menschen mit vielen Erkrankungen mit ähnlicher Behandlungswürdigkeit. Ein neu auftretendes Symptom wird



„das ist zuviel“

ärztlicherseits vielfach mit einer zusätzlichen medikamentösen Verschreibung beantwortet. Dieses als „Verschreibungskaskade“ definierte Phänomen tritt verstärkt bei Mehrfachkonsultationen, aber auch bei einem mangelnden Schnittstellenmanagement im Gesundheitssystem auf (Rochon 1997).

Eine allgemein anerkannte Definition der Polypharmazie gibt es nicht. Die in der wissenschaftlichen Literatur angegebenen Definitionen reichen von zwei oder mehr Substanzen an 240 oder mehr Tagen im Jahr (Veehof 2000), über fünf Medikamente (Jørgensen 2001) bis hin zur „regelmäßigen Einnahme verschiedener “High-Risk Medikamente“ (Golden 1999). Je mehr Medikamente verschrieben werden, desto mehr Fehler passieren bei der Einnahme. Verschiedenen Untersuchungen zufolge wird - wenn der Patient nur ein Präparat pro Tag einzunehmen hat - dieses nur in ca. 85 Prozent der Fälle richtig eingenommen. Bei zwei Präparaten erfolgt eine richtige Einnahme nur mehr in 60 Prozent der Fälle, bei drei Präparaten pro Tag nur mehr in 54 Prozent, und bei vier Präparaten am Tag nur noch in 26 Prozent der Fälle. Umso entscheidender ist, dass der/die behandelnde Arzt/ Ärztin regelmäßig eine Arzneimittelanamnese erhebt und so nicht nur die Richtigkeit der Angaben überprüft, sondern auch für eine vertrauensvolle Arzt – PatientInnen Beziehung sorgt. Wesentlich ist aber – unabhängig von der individuellen Risiko- Stratifizierung - die primär gefährdeten PatientInnen zu erkennen.

Risikofaktoren für unerwünschte Medikamenten-Nebenwirkungen

Modifizierbare Risikofaktoren
Diät
Hochrisikomedikationen
Unzureichendes Monitoring der laufenden Medikation
Unterschiedliche Lösungsträger für Wirkstoffe
Unterschiedliche VerschreiberInnen
Unterschiedliche PharmazeutInnen
Anzahl der Medikationen
Verschreibung ohne entsprechendes Wissen um die Besonderheiten von Medikamentenwirkungen, Nebenwirkungen, Interaktionen und unerwünschte Nebenwirkungen

Nichtmodifizierbare Risikofaktoren
Alter
Männliches Geschlecht
Neuzuweisung in eine Langzeitpflegeeinrichtung
Rezente Hospitalisierung
Gesamtgesundheitszustand

Zagaria MAE, Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication in the Elderly - Across the practice setting, The Pharmacist 2006,10:112-116

Neben den unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen sind es vor allem die Interaktionen, welche es zu beachten gibt. Auf Grund des erheblichen Gefahrenpotenzials einer Polypharmazie muss diese Wissenslücke, auch aus einer medizinisch-ethischen Perspektive, durch mehr Forschung und Studien schnell geschlossen werden. Dieses fehlende Wissen setzt gerade die geriatrischen PatientInnen mit dessen/deren hohen Vulnerabilität einer großen Gefahr aus. Bei der Umsetzung von Guidelines wird zu oft der Umstand vergessen, dass gerade die hochbetagten PatientInnen bei den zugrunde liegenden Studien ausgeschlossen waren. De facto fehlt bei vielen Empfehlungen die Evidenz für diese besondere PatientInnengruppe. Zulassungsstudien für über 80-jährige sind daher in Zukunft zu fordern, entsprechend dem „Credo“- „Planen - Tun – Überprüfen - In die Routine einführen“. Leider führt das Auftreten neuer Symptome noch ungefragt zur Verschreibung weiterer Substanzklassen im Sinne der bereits erwähnten Verschreibungskaskade. Bevor neue Therapien begonnen werden, stellt die Überprüfung der bestehenden Medikation eine „Conditio sine qua non“ dar. In diesem Sinne sind wir Ärztinnen und Ärzte dazu aufgerufen, gemeinsam nicht nur auf Basis unserer täglichen klinischen Erfahrungen, sondern auch im Konsensus und auf Basis prospektiver Studien und Analysen unser pharmakotherapeutisches Wissen bei geriatrischen PatientInnen zu intensivieren.

Protonenpumpenhemmer: Magnesiummangel bei Langzeittherapie

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



„Hypomagnesiämie?“

Im Unterschied zur Wirkweise der Antihistaminika, die die Freisetzung von Histamin und die damit verbundene Stimulierung der magensäureproduzierenden Parietalzellen hemmen, zeigen PPIs ein direktes Wirkprinzip. Die Wirkstoffe dieser Substanzklasse setzen durch die irreversible Blockade der H-K-ATPase (oder Protonenpumpe) an der letzten Stelle der Säureproduktion an. Hierbei werden nur jene Parietalzellen blockiert, die sich gerade im aktiven Zustand befinden. Dies erklärt die Tatsache, dass sich die optimale Wirkung eines PPI bei einmal täglicher Einnahme nach einigen Tagen zeigt, der Effekt jedoch nach Absetzen noch für ca. 24 – 48 Stunden anhält.

PPI & Hypomagnesiämie

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

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

Der Pathomechanismus der PPI-induzierten Hypomagnesiämie ist bislang noch unbekannt, mehrere Hypothesen sind derzeit in Diskussion. So könnte die durch PPI bewirkte Hypochlorhydrie generell eine Veränderung in der Absorption von Mineralstoffen, die einen niedrigen pH-Wert erfordert, bewirken. Darüber hinaus wäre denkbar, dass PPI Einfluss auf die aktiven und passiven Transportmechanismen nehmen, die in die Absorption von Magnesium im Dünndarm involviert sind. Auch eine genetische Prädisposition mit Veränderungen der Expression von Transmembranproteinen wie

TSPM6, die dem Magnesiumtransport dienen, ist nicht auszuschließen. Eine weitere Theorie besagt, dass eine gleichzeitige Infektion mit *Giardia Lamblia* eine Ursache darstellen könnte¹.

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

Zusammenfassung

- Bei Langzeittherapie mit PPI wurden Fälle von z.T. schwerer Hypomagnesiämie beobachtet.



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

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

Autorin: Bettina Schade

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

**„kritischere
Indikationsstellung für
Dauertherapie mit PPI
notwendig“**

Teilung von Tabletten

In der Praxis kommt es immer wieder zu Unsicherheiten, ob Tabletten geteilt werden dürfen. Der vorliegende Beitrag beschäftigt sich mit Vorteilen aber auch Risiken der Tablettenteilung und geht auf Voraussetzungen und Limitierungen ein. Weiters erhält die verschreibende Ärztin/der verschreibende Arzt Tipps, wo sie/er sich informieren kann, ob eine Tablette teilbar ist.

Welche Vorteile bringt die Teilung von Tabletten? ⁽¹⁾

Durch die Teilung von Tabletten kann in erster Linie eine flexible, bedarfsgerechte Dosierung ermöglicht werden, wenn die benötigten Wirkstoffstärken nicht im Handel sind (z.B. für Kinder), bei häufigen Dosisanpassungen (z.B. bei Marcoumar) und zum Ein- und Ausschleichen einer Therapie. Bei der Teilung sehr großer Tabletten kann die Einnahme erleichtert werden. Letztlich spielt für viele Patientinnen und Patienten der wirtschaftliche Faktor eine Rolle: Durch die Teilung kann es zur Einsparung von Rezeptgebühren kommen, denn die Patientin/der Patient zahlt genauso viele Gebühren, kommt mit dem Medikament aber doppelt so lange aus. Wenn es sich dabei um Präparate handelt, wo die höhere Dosierung zum Flat Price angeboten wird, kommt es überdies auch zu Einsparungen für die Krankenversicherungsträger.

Welche Risiken sind mit der Teilung verbunden?

Durch ungenaue Teilung kann es zu Dosisschwankungen kommen. In einer Studie wurde die Homogenität von Wirkstoffgehalt und Gewicht in den Tablettenhälften von sechs in der Praxis häufig geteilten Arzneimitteln analysiert: 23,9 % der Tablettenhälften überschritten die Grenzwerte der United States Pharmacopeial Convention (USP) für den Wirkstoffgehalt, und 12,8 % lagen außerhalb der von der USP festgelegten Gewichtsgrenzen. ⁽²⁾

Bei säure- oder lichtempfindlichen Wirkstoffen kann es durch die Teilung zur Inaktivierung des Wirkstoffs kommen. Unangenehm riechende oder schmeckende Arzneistoffe sind oft mit einem Überzug versehen. Werden derartige Arzneimittel

geteilt, kommt der Geruch bzw. Geschmack zutage, was letztlich die Compliance der Patientin/des Patienten gefährden kann. Wirkstoffe, die den Gastrointestinaltrakt angreifen und deshalb ebenfalls mit einer Schutzschicht überzogen sind (z.B. Bisphosphonat-Tabletten), sollten nicht geteilt werden, weil es ansonsten zur Schädigung von Magen und Ösophagus kommen kann. Bei der Teilung von Tabletten mit so genannten CMR-Substanzen (kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Wirkstoffe, z.B. Zytostatika, Virustatika, Retinoide, 5 α -Reduktasehemmer) kann die Patientin/der Patient durch den Bruchstaub gefährdet werden. In bestimmten Fällen kann es bei der Teilung auch zu gefährlichen Überdosierungen kommen, wie dies in der Vergangenheit bei nicht-teilbaren Morphin-Präparaten vorgekommen ist. ⁽³⁾

Wann sollten Tabletten keinesfalls geteilt werden?

Generell nicht geteilt werden dürfen Weichgelatinekapseln, Tabletten ohne Bruchkerbe, magensaftresistente Tabletten, Dragees und retardierte Filmtabletten. Die Ausnahme bei letzteren bilden Tabletten, die aus einzelnen Pellets hergestellt sind, Matrixtabletten, und so genannte Multiple Unit-Systeme. Hier finden sich explizit Hinweise zur Teilbarkeit in der Fachinformation. ⁽¹⁾

Bitte beachten Sie, dass das Vorhandensein von Kerben und Rillen nicht immer bedeutet, dass eine Tablette in dosisäquivalente Teile geteilt werden kann. Es kann sich dabei z.B. auch lediglich um Schmuckrillen oder Unterscheidungsmerkmale handeln, oder die Kerben wurden nur zur Verbesserung der Stabilität angebracht. ⁽⁴⁾

Wo können sich Ärztinnen und Ärzte informieren, ob eine Teilung möglich ist, und welche Voraussetzungen sollten berücksichtigt werden?

Zur Information, ob eine Tablette im konkreten Fall geteilt werden darf, stehen primär folgende Quellen zur Verfügung:

⇒ Die **Austria Codex-Fachinformation** gibt unter Punkt 3. Darreichungsform oder Punkt 4.2 Do-



„nicht alles darf geteilt werden“

sierung, Art und Dauer der Anwendung Hinweise zur Teilbarkeit wie z.B. *„Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden“* oder *„Die Bruchkerben dienen nur zum Teilen der Tabletten für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen“*.⁽⁴⁾

- ⇒ Die gewünschte Information findet man auch im **Arzneispezialitätenregister des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen** unter <https://pharmaweb.ages.at>.
- ⇒ Eine weitere Möglichkeit stellt die **direkte Anfrage beim Hersteller** dar, denn dieser muss auf jeden Fall wissen, ob sein Produkt teilbar ist.

Wichtige Voraussetzungen, ob eine Teilung in der Praxis korrekt durchgeführt werden kann, sind letztlich bei der Patientin/beim Patienten bzw. ihrer/seiner Betreuungsperson zu suchen: Sie/er sollte sowohl mental als auch physisch in der Lage, sein,

die Tablette zu teilen, und die notwendigen Anforderungen an Fingerfertigkeit, Sehvermögen und kognitive Fähigkeiten erfüllen. Außerdem sollte sie/er die Technik des richtigen Teilens beherrschen. Hierfür kann durch eine entsprechende Schulung angezeigt sein. Durch die Anwendung von Tabletenteilern kann die Teilung erleichtert werden. Patientinnen und Patienten sollten insbesondere darauf hingewiesen werden, dass die Teilung keinesfalls mit Hilfe eines Küchenmessers erfolgen sollte.^(1, 3)

Literatur

- ⁽¹⁾ R. Quinzler, W. E. Haefeli: Tabletten teilen; *Therapeutische Umschau* 2006, 63 (6), 441-447
- ⁽²⁾ W. Shaynan et al.: Analysis of Drug Content and Weight Uniformity for Half-Tablets of 6 Commonly Split Medications; *Journal of Managed Care Pharmacy*, 2009, 15 (3), 253-261
- ⁽³⁾ C. Wild: Aus eins mach zwei; *Pharmazeutische Zeitung online*, 2010; <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=35463> (Zugriff am 16.11.2012)
- ⁽⁴⁾ H. Wicho: Wann dürfen Tabletten geteilt werden; *Österreichische Apothekerzeitung* 2010, 64 (16), 913

Analyse der Heilmittel-Kostenentwicklung 2012

Im Heilmittelbereich setzt sich – nach moderaten Jahren 2009 und 2010 – der Trend der Kostensteigerungen im Jahr 2012 fort: Laut Hochrechnung +2,5 %, für die Gesamtheit der österreichischen Sozialversicherungsträger. Inwieweit für das Jahr 2013 ein kostendämpfender Effekt durch die generische Verfügbarkeit von bedeutenden Substanzen erzielt werden kann, wird vom Verschreibeverhalten der verordnenden Ärzte abhängig sein.

1. ATC-Gruppen mit den stärksten Kostensteigerungen

Die Aufschlüsselung nach den anatomischen Hauptgruppen des ATC-Systems zeigt, dass für den Kostenanstieg in den ersten drei Quartalen 2012 fast ausschließlich folgende drei Gruppen verantwortlich sind:

- B Blut und Blut bildende Organe
- J Antiinfektiva zur systemischen Anwendung
- L Antineoplastische und immunmodulierende Mittel

Diese weisen eine Kostensteigerung von € 54 Mio. auf, wobei auf die Gruppe L mit rund € 33 Mio. der Löwenanteil entfällt. Aufgrund von Kostenrückgängen in anderen Gruppen ist die Gesamtkostensteigerung geringer und beträgt € 51 Mio.

Ein Blick auf die detaillierten Kosten- und Verordnungsdaten auf Wirkstoffebene innerhalb dieser Gruppen zeigt, dass die aktuellen Kostensteigerungen zum Großteil von (relativ) neuen Medikamenten kommen, die

- zur **Schlaganfallprophylaxe** sowie
- zur Behandlung von **HIV/AIDS und Hepatitis C**
- zur Behandlung von **Krebs und Autoimmunerkrankungen** eingesetzt werden.

2. Analyse auf ATC-Ebene 4 (chemische Untergruppen)

Aus den Abrechnungsdaten der SV-Träger ergeben sich die Kosten der wesentlichen Untergruppen der drei genannten Hauptgruppen und ihre absoluten und relativen Zuwächse. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

In der Gruppe B (Blut und Blut bildende Organe) sind die wesentlichen chemischen Untergruppen:

- B01AB** (Heparin-Gruppe):
2,1 % Verordnungszuwachs,
3,7 % Kostenzuwachs (+ € 1,6 Mio.)
- B01AC** (Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin):
3,4 % Verordnungszuwachs,
25,5 % Kostenzuwachs (+ € 4,5 Mio.)

Kosten und Kostendynamik in den ersten 3 Quartalen 2012, bedeutendste Untergruppen von B, J und L (Auswahl)

Heilmittelkosten 2011 und 2012		2011	2012	Veränderung 2011-12	
ATC-Code	Bezeichnung	Quartale 1 bis 3	Quartale 1 bis 3	absolut	relativ
GESAMT	Alle Präparate	1.874.397.571	1.925.845.397	51.447.826	2,74%
B	BLUT UND BLUT BILDENDE ORGANE	107.154.802	120.163.016	13.008.214	12,1%
B01	ANTITHROMBOTISCHE MITTEL	67.231.496	77.007.586	9.776.089	14,5%
B01AB	Heparin-Gruppe	44.452.093	46.090.713	1.638.619	3,7%
B01AC	Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin	17.791.525	22.329.464	4.537.939	25,5%
B01AE	Direkte Thrombininhibitoren	930.244	3.470.533	2.540.289	273,1%
J	ANTIINFJEKTIVA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	122.559.934	130.422.176	7.862.242	6,4%
J05	ANTIVIRALE MITTEL ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	50.864.503	61.160.159	10.295.656	20,2%
J05AE	Proteasehemmer	8.187.691	15.096.454	6.908.762	84,4%
J05AR	Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen	18.282.599	21.915.335	3.632.736	19,9%
L	ANTINEOPLASTISCHE UND IMMUNMODULIERENDE MITTEL	328.611.581	361.893.276	33.281.695	10,1%
L02	ENDOKRINE THERAPIE	43.278.661	46.941.817	3.663.156	8,5%
L02BX	Andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel	483.907	8.739.136	8.255.229	1706,0%
L04	IMMUNSUPPRESSIVA	150.356.096	171.911.199	21.555.104	14,3%
L04AA	Selektive Immunsuppressiva	22.205.421	25.516.785	3.311.364	14,9%
L04AB	Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	92.006.273	103.884.155	11.877.882	12,9%
L04AC	Interleukin-Rezeptor-Inhibitoren	6.612.101	9.226.121	2.614.019	39,5%
L04AX	Andere Immunsuppressiva	15.800.800	19.826.405	4.025.605	25,5%

Tabelle 2

Kosten und Kostendynamik in den ersten 3 Quartalen 2012. Wesentliche Wirkstoffe in B01, J05, L02 und L04

Heilmittelkosten 2011 und 2012, wesentliche Wirkstoffe				2011		2012		Veränderung 2011-12	
ATC-Code	Bezeichnung	Box	(Haupt-)Verwendung	Quartale 1 bis 3	Quartale 1 bis 3	absolut	relativ		
B01	ANTITHROMBOTISCHE MITTEL			67.231.496	77.007.586	9.776.089	14,5%		
	Summe der 4 bedeutendsten Substanzen			35.428.622	46.068.933	10.640.311	30,0%		
B01AB05	Enoxaparin ('Lovenox')	G/RE1	Thromboseprophylaxe						
B01AC21	Treprostinil ('Remodulin')	N	Lungenhochdruck (PAH)						
B01AC24	Ticagrelor ('Brillique')	RE1	Atherothrombotische Prophylaxe						
B01AE07	Dabigatran etexilat ('Pradaxa')	RE2/RE1	Atherothrombotische Prophylaxe						
J05	ANTIVIRALE MITTEL ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG			50.864.503	61.160.159	10.295.656	20,2%		
	Summe der 4 bedeutendsten Substanzen			8.996.505	18.492.801	9.496.297	105,6%		
J05AE11	Telaprevir ('Indivo')	RE1	Hepatitis C						
J05AE12	Boceprevir ('Victrelis')	RE1	Hepatitis C						
J05AR03	Tenofovir disoproxil und Emtricitabin ('Truvada')	N	HIV/AIDS						
J05AR08	Emtricitabin, Tenofovir Disoproxil und Rilpivirin ('Eviplera')	RE2	HIV/AIDS						
L02	ENDOKRINE THERAPIE			43.278.661	46.941.817	3.663.156	8,5%		
	Summe der 4 bedeutendsten Substanzen			15.120.628	24.173.580	9.052.952	59,9%		
L02AE02	Leuprorelin (mehrere Anbieter)	G	Prostata- u. Mammakarzinom						
L02BA01	Tamoxifen (mehrere Anbieter)	G	Mammakarzinom						
L02BA03	Fulvestrant ('Faslodex')	N	Mammakarzinom						
L02BX03	Abirateron ('Zytiga')	RE1	Prostatakarzinom						
L04	IMMUNSUPPRESSIVA			150.356.096	171.911.199	21.555.104	14,3%		
	Summe der 4 bedeutendsten Substanzen			63.000.266	80.724.297	17.724.031	28,1%		
L04AA27	Fingolimod ('Gilenya')	RE1	Multiple Sklerose						
L04AB04	Adalimumab ('Humira')	RE1	Rheumatoide Arthritis						
L04AB06	Golimumab ('Simponi')	RE1	Rheumatoide Arthritis						
L04AX04	Lenalidomid ('Revlimid')	N	Multiple Myelom						

Tabelle 3

Box: Stand EKO 1/2013

B01AE (Direkte Thrombininhibitoren):
250 % Verordnungszuwachs,
273 % Kostenzuwachs (+ € 2,5 Mio.)

Dieser Trend ist neu.

In den letzten Jahren gab es starke Kostenrückgänge in der Gruppe B, v.a. hervorgerufen durch die generische Verfügbarkeit von Clopidogrel (Originär „Plavix“).

In der Gruppe J (Antiiinfektiva zur systemischen Anwendung):

J05AE (Proteasehemmer, Einsatz bei HIV und Hepatitis C):
12,6 % Verordnungszuwachs,
84,4 % Kostenzuwachs (+ € 6,9 Mio.)

J05AR (Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV, Kombinationen):
13,9% Verordnungszuwachs,
19,9% Kostenzuwachs (+ € 3,6 Mio.)

Auch in der Gruppe J gab es in den letzten beiden Jahren eher Rückgänge in der Gruppe L (Antineoplastische und immunmodulierende Mittel):

L02BX (Andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel):
99,2 % Verordnungszuwachs,
1.706 % Kostenzuwachs (+ € 8,3 Mio.)

L04AA (Selektive Immunsuppressiva):
6,5 % Verordnungszuwachs,
14,9 % Kostenzuwachs (+ € 3,3 Mio.)

L04AB (TNF- α -Inhibitoren):
12,4 % Verordnungszuwachs,
12,9 % Kostenzuwachs (+ € 11,9 Mio.)

L04AC (Interleukin-Rezeptor-Inhibitoren):
34,5 % Verordnungszuwachs,
39,5 % Kostenzuwachs (+ € 2,6 Mio.)

L04AX (Andere Immunsuppressiva):
5,6 % Verordnungszuwachs,
25,5 % Kostenzuwachs (+ € 4 Mio.)

Dieser Trend ist seit Jahren zu beobachten, insbesondere bei den Mitteln gegen Autoimmunerkrankungen (z.B. Rheumatoide Arthritis) in der Gruppe L04.

Damit können die Kostensteigerungen schon oberflächlich identifiziert werden. Es zeichnet sich an dieser Stelle bereits ab, dass die Kostensteigerungen grundsätzlich deutlich höher sind als die Ordnungssteigerungen, was auf den vermehrten Einsatz von neueren, höherpreisigen Präparaten hinweist. Für ein genaueres Bild muss noch auf die **Substanzen** geblickt werden.

3. Analyse auf ATC-Ebene 5 (Wirkstoffe)

Welche Substanzen die Hauptkostentreiber sind, zeigt Tabelle 2, in der eine Auswahl der für die Kostensteigerung wesentlichsten Wirkstoffe dargestellt ist.

Für jede, der 4 in Tabelle 1 angeführten therapeutischen Untergruppen (B01, J05, L02, L04), sind die 4 Wirkstoffe mit den jeweils höchsten Kostensteigerungen angegeben. **Die größte Kostensteigerung** in den ersten drei Quartalen 2012 ging mit € **17,7 Mio.** von den 4 bedeutendsten Substanzen der **Immunsuppressiva** aus.



„Innovationen leistbar machen“

Darunter befinden sich mit Fingolimod („Gilenya“) und Golimumab („Simponi“) zwei relativ neu in den EKO aufgenommene Wirkstoffe.

Dahinter befinden sich mit € 10,6 Mio. Kostensteigerung die wesentlichen Substanzen der **Anti-thrombotika**, wobei hier bei Dabigatran („Pradaxa“) eine Indikationserweiterung stattfand.

Insgesamt gab es in den Gruppen **B01, J05, L02 und L04** 17 Wirkstoffe mit einer Kostensteigerung im Analysezeitraum von mehr als € 1 Million. In Summe gab es durch diese 17 Wirkstoffe eine Kostensteigerung von € 51 Mio., also den überwältigenden Teil der allgemeinen Mehrausgaben.

Die aktuelle Dynamik

im Heilmittelbereich kommt somit zum überwiegenden Teil von (relativ) neuen Substanzen, die bei **Krebs** und **Autoimmunerkrankungen** (u.a. Rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose), zur Behandlung von **HIV/AIDS** und **Hepatitis C** und zur **Prophylaxe von atherothrombotischen** Ereignissen (z.B. Schlaganfall) eingesetzt werden.

Die Kostensteigerungen

im Jahr 2012 sind also großteils auf die Einführung **innovativer Therapien** zurückzuführen, die eine **Verbesserung der Behandlungsqualität** versprechen.

Deren entsprechende Honorierung wird von der pharmazeutischen Industrie eingefordert und bei fehlender Alternative seitens der Sozialversicherung auch geleistet.

Es gibt es eine Reihe von kostendämpfenden Effekten, die auf der Verfügbarkeit von neuen Nachfolgerpräparaten beruhen.

Im Analysezeitraum waren dies z.B. das Antipsychotikum **Olanzapin** (Originär „Zyprexa“), der AT-

II-Antagonist **Valsartan** (Originär „Diovan“) und das Antiepileptikum **Levetiracetam** (Originär „Keppra“). Bei diesen drei Substanzen, die 2011 gemeinsame Jahreskosten von € 67 Millionen aufwiesen, sanken die Kosten pro Verordnung bis August 2012 zwischen 17 % und 42 %.

Außerdem wurden im Lauf des Jahres mit **Galantamin** (Originär „Reminyl“), **Pioglitazon** (Originär „Actos“), **Candesartan** (Originär „Blopess“ bzw. „Atacand“ ± HCT) und **Atorvastatin** (Originär „Sortis“) weitere umsatzstarke Substanzen generisch verfügbar.

Dies eröffnet die Möglichkeit, bei gleichbleibender Versorgungsqualität die Kosten für diese Substanzen deutlich zu senken.

Ebenso gibt es bei bereits seit einiger Zeit generisch verfügbaren **Blockbustern noch Potenzial für Kostenreduktionen**: Bei Pantoprazol, Lisinopril + HCT und Amlodipin sind die Packungen des jeweiligen Originärs („Pantoloc“, „Acecomb“/ „Co-Acetan“ bzw. „Norvasc“) immer noch zwischen 30 % und 60 % teurer als jene des günstigsten Nachfolgers.

Auch wenn durch die Preisspirale infolge von Nachfolgerprodukten der Originäranbieter zu Preissenkungen gezwungen ist und in manchen Fällen auch zusätzliche freiwillige Preissenkungen stattfinden, gibt es oft markante Kostendifferenzen zwischen den einzelnen Präparaten.

Durch konsequenten Einsatz des Ökotools

lassen sich die Aufwände für ehemalige Blockbuster-Therapiegebiete markant senken. Es liegt in der Hand der verordnenden ÄrztInnen, (weitere) Kostendämpfungspotenziale zu nutzen, um den sogenannten „Headroom for Innovation“, also die nachhaltige Finanzierbarkeit von Innovationen im Arzneimittelbereich zu ermöglichen.

Mag. Manfred Hinteregger
(HVB, Abteilung Evidenzbasierte Wirtschaftliche
Gesundheitsversorgung,
Team Gesundheitsökonomie)
Dr. Norbert Thiemann (TGKK, Redaktion)

Medikamentöse Therapie der milden Hypertonie

„Die Cochrane Collaboration ist ein weltweites Netzwerk von WissenschaftlerInnen, das mit seiner Arbeit einen entscheidenden Beitrag dazu leistet, dass Therapien fundiert bewertet werden können und somit die bestmöglichen Behandlungen gewählt werden“⁽¹⁾. Die Methodik der Cochrane Collaboration gilt als Vorbild und höchster Standard in der Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten.

In einem aktuellen Review⁽²⁾ wird der Einfluss der blutdrucksenkenden Therapie auf die Sterblichkeit und die Morbidität bei Personen mit milder Hypertonie ohne Herz-Kreislauf-Erkrankung untersucht. Die milde Hypertonie wird mit einem systolischen Wert von 140–159 mmHg und/oder einem diastolischen Wert von 90–99 mmHg definiert.

Die Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration mit über 8.000 inkludierten Personen, die über 5 Jahre antihypertensiv behandelt werden, zeigt keine signifikante klinische Wirkung der antihypertensiven Therapie auf die Sterblichkeit, die kardiovaskuläre Ereignisrate gesamt, Schlaganfallshäufigkeit, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder Herzinfarktrate⁽²⁾. Auch bei (statistisch nicht abgesicherter) positiver Bewertung der Blutdrucksenkung kann deren Effekt nur gering sein („Thus it remains possible, but highly unlikely, that there is an overall significant benefit of treating this group of patients with currently used medications.“)⁽²⁾.

Umgelegt auf eine Kassenpraxis bedeutet die günstigste Bewertung der pharmakologischen Therapie, dass von 100 Personen ohne Herz-Kreislauf-Erkrankung und einer milden Hypertonie nach 5 Jahren Therapie höchstens ein Patient einen therapeutischen Nutzen erfahren kann und zumindest neun Patienten die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen müssen. Die Abbruchrate von 9 % in klinischen Studien wird unter Alltagsbedingungen allerdings deutlich höher liegen.

Wie viele „Gesunde“ werden wegen einer milden Hypertonie behandelt und wie hoch ist deren Therapietreue?

Da die klinischen Daten wie Blutdruck und weiterer Risikofaktoren in den Abrechnungsdaten der SV-

Träger nicht enthalten sind, kann nur die Größenordnung der therapierten Gesunden mit folgenden Analysenvorgaben abgeschätzt werden: Alter zwischen 30 und 49, keine Diabetesmedikation, kein Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten vier Jahre mit einer ICD10 Ixx Diagnose = Krankheiten des Kreislaufsystems.

Die Daten von 9 Gebietskrankenkassen zeigen, dass im Jahr 2011 54.915 Personen des beschriebenen Kollektivs mit einem Blutdrucksenker behandelt wurden. Diese erhielten 498.729 Packungen zu einem Gesamtaufwand von € 6.898.429,55. Davon haben 14.963 Personen die Therapie erst im Jahr 2011 begonnen und von diesen haben 7.781 Personen = 52 % die Therapie im gleichen Jahr wieder beendet.

Ein Hochrechnung dieser Zahlen von 9 Gebietskrankenkassen auf Gesamtösterreich ergibt, dass jährlich ca. 20.000 Personen im Alter von 30 bis 49 Jahren auf ein blutdrucksenkendes Medikament neu eingestellt werden und jeder Zweite die Therapie innerhalb weniger Monate wieder abbricht.

Zusammenfassung

Aus klinischen Studien ist kein klinischer Effekt einer Blutdruckmedikation bei sonst herzgesunden milden Hypertonikern auf die kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität ableitbar. Dieses Faktum ist eine Herausforderung für alle Fachgesellschaften und universitären Einrichtungen, die zu diesem Thema Leitlinien erstellen, Empfehlungen abgeben und als Meinungsbildner fungieren. Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Ernährung, Bewegung und Lebensführung sollten stärker betont werden. Gleichzeitig sollte die Indikationsstellung einer medikamentösen Therapie bei Gesunden mit einer milden Hypertonie besonders kritisch gestellt werden. „Cui bono?“ ist vorweg zu klären.

Literatur

- 1 <http://www.cochrane.at/> (Zugriff am 8.2.2013)
- 2 Diao D et al: Pharmacotherapy for mild hypertension (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006742.pub2/pdf> (Zugriff am 16.11.2012)

Generika ohne Preisvorteil?

Generika definieren sich über ein erleichtertes Zulassungsverfahren nach Patentablauf der Originärpräparate. In der Realversorgung des Gesundheitssystems werden ihnen die Attribute „kostengünstig“ und „qualitativ gleichwertig“ zugeordnet. Durch ihre bevorzugte Verordnung sollen sie den Freiraum für neue teure Entwicklungen schaffen („headroom for innovation“).

Rückblick

Ab dem Jahr 2000 und der generischen Verfügbarkeit der damaligen Blockbuster Ranitidin, Enalapril, Lisinopril, Omeprazol, Simvastatin... haben sich die SV-Träger intensiv mit dem Kosteneinsparungspotenzial der Generika beschäftigt und z.B. auch in der Vertragspartnerzeitung quasi das Marketing der Generikaanbieter unterstützt.

Aktuelle Situation

Die Diskussion über die Qualität der Generika sollte abgeschlossen sein. Generika unterliegen den Vorgaben der Zulassungsbehörden und diese haben ein naturwissenschaftlich unterlegtes Fundament. Mehrere Beiträge der AGES zum Thema Generika wurden in der Vertragspartnerinformation übernommen. Sehr hoch ist das jährliche Einsparpotenzial, das mit der bevorzugten Generikaverordnung verbunden ist. Sind es € 255 Mio., wie das IMS errechnet hat, oder sind die Datenbanken der SV-

Träger präziser, die € 193 Mio. bei substanzidenter Substitution anzeigen und € 283 Mio. bei Berücksichtigung von Analogpräparaten wie z.B. SSRI, PPI, ACE-Hemmer, ARB? Der Generikaanteil an den Verordnungen liegt aktuell in Österreich bei ca. 32 % und wächst kontinuierlich. Zuletzt wird immer häufiger argumentiert, dass der Preisvorteil der Generika oft/manchmal/nicht immer gegeben sei und jeder kennt ein Beispiel (und selten mehr als zwei Beispiele), das diese Hypothese untermauert.

Da von den SV-Trägern die Bezeichnung Generikum oft als Synonym für kostengünstige Alternative verwendet wird, soll eine systematische Analyse zeigen, wie hoch der Preisvorteil der Generika ist. Das mögliche Einsparpotenzial eines Präparates errechnet sich aus dem Preisvorteil und den tatsächlich abgerechneten Verordnungen. Daraus kann abgeleitet werden, ob die Empfehlung zur Generikaverordnung gleichbedeutend mit deutlich erhöhter Wirtschaftlichkeit ist.

Einsparpotenzial der Öko-Tool-Präparate

Das (theoretische) Einsparpotenzial (Preisstand Dezember 2012 und Berücksichtigung von Preisenkungen mit Jänner 2013, Verordnungen vom Oktober, 100 %ige Substitution durch die kostengünstigste substanzidenter Alternative, siehe Tabelle 1) liegt bei € 16,7 Mio., das sich auf 2.006 Präparate

Medikamente mit dem höchsten Einsparpotenzial durch substanzidenter Substitution.

Rang	abgerechnete Arzneispezialität mit ökonomischer Alternative		Kostengünstigste Alternative	Kostenreduktionspotenzial	
	Arzneispezialität	Verordnungen	Arzneispezialität	in %	in €
1	Blopress Plus 16 mg/12,5 mg Tabl.	40.605	*Candesartan/HCT „1A Pharma“ 16 mg/12,5 mg Tabl.	38 %	437.201
2	Blopress 16 mg Tabl.	32.058	*Candesartan „ratiopharm“ 16 mg Tabl.	38 %	345.174
3	Norvasc 5 mg Tabl.	42.099	*Amlodipin „+pharma“ 5 mg Tabl.	59 %	306.481
4	Pantoloc 40 mg Filmtabl.	118.555	*Pantoprazol „Stada“ 40 mg Tabl.	29 %	298.759
5	Bonviva 3 mg Inj.lsg. in einer Fertigspr.	9.142	Ibandronsäure „Genericon“ 3 mg Inj.lsg.	41 %	266.946
6	Acecomb Tabl.	35.290	*Lisinopril/HCT „G.L.“ 20 mg/25 mg Tabl.	45 %	266.792
7	Keppra 1000 mg Filmtabl.	6.817	*Levetiracetam „Stada“ 1000 mg Filmtabl.	41 %	239.277
8	Atacand Plus 16 mg/12,5 mg Tabl.	16.189	*Candesartan/HCT „1A Pharma“ 16 mg/12,5 mg Tabl.	47 %	217.085

* es existiert mehr als eine kostengünstigste Alternative

Tabelle 1

mit unterschiedlichen Pharanummern verteilt. Die drei Medikamente mit dem höchsten Einsparpotenzial sind Blopress Plus, Blopress und Norvasc, die bei generischer Substitution einem Freiraum von über € 1 Mio. pro Monat schaffen würden.

Der Wettbewerbsvorteil der Generika ist der niedrigere Preis und auch innerhalb der Generika gibt es einen Wettbewerb – daher auch Preisunterschiede.

Die systematische Analyse aller im Öko-Tool abgebildeten und als substanzident qualifizierten Medikamente zeigt, dass de facto keine Generika verordnet werden, die kostengünstiger mit einem Originärprodukt verfügbar wären.

Zusammenfassung

- Generika haben manchmal nur einen geringen Preisvorteil gegenüber den Originärpräparaten.
- Generika haben meist einen relevanten Preisvorteil gegenüber den Originärpräparaten, der unser Gesundheitssystem monatlich um € 16,8 Mio. entlasten könnte.
- Auch innerhalb der Generika gibt es zum Teil weite Preisbänder. Das Einsparpotenzial liegt bei € 3,9 Mio.
- Relevante Preisunterschiede innerhalb der Generika gibt es bei Simvastatin und Amlodipin und den ACE-Hemmern Enalapril und Lisinopril.



„messen verändert“

Generikum kann daher als Synonym für wirtschaftliche Verordnung verwendet werden. Einige wenige Ausnahmen bestätigen diese Regel.

Generika mit dem höchsten Einsparpotenzial durch Substitution mit dem kostengünstigsten Generikum

Rang	abgerechnete Arzneispezialität mit ökonomischer Alternative		Kostengünstigste Alternative	Kostenreduktionspotenzial	
	Arzneispezialität	Verordnungen	Arzneispezialität	in %	in €
1	Simvastatin „Genericon“ 40 mg Filmtabl.	47.042	*Simvastatin „Ranbaxy“ 40 mg Filmtabl.	42 %	211.689
2	Simvastatin „Genericon“ 20 mg Filmtabl.	24.031	*Simvastatin „Ranbaxy“ 20 mg Filmtabl.	42 %	108.140
3	Amlodipin „Genericon“ 10 mg Tabl.	26.030	*Amlodipin „+pharma“ 10 mg Tabl.	40 %	93.708
4	Co-Mepiril Tabl.	16.351	*Enalapril/HCT „Teva“ 20 mg/12,5 mg Tabl.	40 %	86.987
5	Lisinocomp „Genericon“ Tabl.	17.404	*Lisinopril/HCT „G.L.“ 20 mg/25 mg Tabl.	31 %	78.318
6	Simvastatin „ratiopharm“ 40 mg Filmtabl.	18.342	*Simvastatin „Ranbaxy“ 40 mg Filmtabl.	40 %	77.036
7	Co-Enac Tabl.	25.945	*Enalapril/HCT „Teva“ 20 mg/12,5 mg Tabl.	24 %	70.051
8	Amlodipin „Genericon“ 5 mg Tabl.	19.002	*Amlodipin „+pharma“ 5 mg Tabl.	40 %	68.407

* es existiert mehr als eine kostengünstigste Alternative

Tabelle 2

