

im blickpunkt

INFORMATION FÜR VERTRAGSÄRZTINNEN UND -ÄRZTE



**Neue Therapieoptionen bei
Vorhofflimmern**

B  K

Burgenländische
Gebietskrankenkasse

Inhalt

Neue Therapieoptionen bei Vorhofflimmern	Seite 3
Biologika bei Multipler Sklerose	Seite 6
Statistische Empfehlungen – Entscheidungshilfe oder Täuschung?	Seite 8
Laxanzien und deren Verwendung	Seite 10

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,

Seit kurzem stehen für nicht valvuläres Vorhofflimmern, das mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko assoziiert ist, neue Antikoagulantien aus der Gruppe der Thrombin- und Faktor Xa-Inhibitoren zur Verfügung. Der Artikel beleuchtet die Vor- und Nachteile dieser neuen Generation von Antikoagulantien, die allein in der Indikation nicht valvuläres Vorhofflimmern die Medikamentenkosten um mehr als das Fünzigfache erhöhen.

Der Beitrag zur Therapie der MS mit Biologika weist darauf hin, dass auch die Versorgung mit hochpreisigen Medikamenten in Österreich sehr gut ist.

Der dritte Artikel diskutiert die Relevanz statistischer Analysen und Zahlenmodelle für die Entscheidungsfindung im Gesundheitssystem.

Eine Auswertung der Abrechnungsdaten der SV-Träger zeigt, dass es in Österreich keine Überversorgung mit Laxantien gibt.

Viel Spaß beim Lesen und einen erholsamen Sommer wünscht

DI Berthold Reichardt
Behandlungsökonomie

Impressum

Kontaktadresse:

Dr. Silvia Eder, Dr. Werner Krischka
Chefärztlicher Dienst der Burgenländischen Gebietskrankenkasse
Telefon: 02682/608, Kl. 1050
E-Mail: silvia.eder@bgkk.at und werner.krischka@bgkk.at

DI Berthold Reichardt, Behandlungsökonomie
Telefon: 02682/608 Kl. 1405, E-Mail: berthold.reichardt@bgkk.at

Druck:

Wiener Gebietskrankenkasse
1100 Wien, Wienerbergstraße 15–19

Satz- und Druckfehler vorbehalten

Bildquelle: Bilderbox und WGKK

Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher
Genehmigung der BGKK gestattet

Neue Therapieoptionen bei Vorhofflimmern

Dr. Norbert Muss, Leitender Arzt der Salzburger Gebietskrankenkasse

Hat die Zukunft wirklich begonnen?

Seit kurzem stehen für nicht valvuläres Vorhofflimmern neue Medikamente zur Verfügung. Nicht valvuläres Vorhofflimmern ist mit einer Prävalenz von 1 – 2 Prozent der Gesamtbevölkerung (mit einer Prävalenz in älteren Bevölkerungsgruppen bis zu 10 Prozent, in Österreich ca. 100.000 Personen) eine häufige Herzrhythmusstörung, die neben den Einschränkungen der Hämodynamik mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko verbunden ist. Neben Vorhofflimmern per se erhöht sich das thromboembolische Risiko durch weitere prädisponierende Faktoren und kann das dadurch variierende Embolierisiko (in Abhängigkeit von der Zahl dieser Faktoren zwischen 2 und 20 Prozent pro Jahr)

durch Scores eingeschätzt werden, wobei neuere Leitlinien dazu den **CHA₂DS₂-VAS_c-Score** empfehlen. Die Indikation zur Antikoagulation ist ab einem CHA₂DS₂-VAS_c-Score von 2 und mehr empfohlen. Es sind maximal 9 Risikopunkte möglich.

C	Congestive heart failure (Herzinsuffizienz)	1
H	Hypertonie	1
A ₂	Alter > 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Schlaganfall in der Anamnese	2
V	Atherosklerotische Gefäßerkrankung	1
A	Alter 64 – 74 Jahre	1
S _c	„Sex category“ (weibliches Geschlecht)	1

Charakteristika der „neuen“ Antikoagulanzen Aktueller Zulassungs- und EKO Status

	APIXABAN = ELIQUIS®	DABIGATRAN = PRADAXA®	RIVAROXABAN = XARELTO
Wirkmechanismus	reversibler, direkter Faktor Xa-Inhibitor	reversibler, direkter Thrombininhibitor	Reversibler, direkter Faktor Xa-Inhibitor
Halbwertszeit (in h)	9 – 13	12 – 17	7 -11
Elimination	Leber 75% Niere 25%	Niere 85% Leber 15%	Niere 34% Leber 66%
Prodrug	Nein	Ja	Nein
Monitoring erforderlich	Nein	Nein	Nein
Antidot verfügbar	Nein	Nein	Nein
Europäische Zulassung für (in Klammer EKO-Status)			
a) Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose nach Hüft- oder Knie-TEP	+ (+)	+ (+)	+ (+)
b) nichtvalvuläres VH-Flimmern	- (aber zu erwarten) (-)	+ (+)	+ (-, aber zu erwarten)
c) Behandlung tiefer Venenthrombosen, Prävention rezidivierender tiefer Venenthrombosen und Pulmonalembolie nach akuter tiefer Venenthrombose	- (-)	- (-)	+ (-, aber zu erwarten)
Dosierungen	für a) 2x tgl. 2,5 mg für b) 2x tgl. 2,5 – 5 mg ^{xxx}	für a) 1x tgl. 220 mg oder 150mg für b) 2x tgl. 110 mg oder 2x tgl. 150 mg ^{xx}	für a) 1x tgl. 10 mg für b) 1x tgl. 15 oder 1x tgl. 20 mg ^x für c) erste Wo. 2x tgl. 15 mg, dann 1x tgl. 20 mg ^{xxxx}
X	bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR 30 – 50 ml) 15mg 1x tgl., KI bei eGFR < 15ml/MIN: Cave Interferenzen mit anderen Arzneimitteln. Siehe Warnhinweise in Fachinformation.		
XX	Cave: Gegenüber Vitamin K-Antagonisten in RE-LY-Studie erhöhtes gastrointestinales Blutungsrisiko, numerisch erhöhtes Myokardinfarkt- und Schlaganfallrisiko. Dosierung 2x tgl. 110 mg bei Patienten zwischen 75 und 80 Jahre im Einzelfall bei niedrigem thromboembolischen Risiko und hohem Blutungsrisiko, bei Patienten > 80 Jahre, sowie bei Komedikation mit Verapamil oder Amiodaron. Kontraindikation bei gleichzeitiger Einnahme von Ketokonazol, Cyclosporin, Itrakonazol, Tacrolimus. Siehe Warnhinweise in Fachinformation		
XXX	2x tgl. 2,5 mg bei Kreatinin > 1,5mg, Alter > 80 Jahre, Gewicht < 60 kg. Siehe Warnhinweise in Fachinformation..		
XXXX	in den ersten Wochen 2x 15 mg, dann 1x tgl. 20 mg, bei eingeschränkter Nierenfunktion 1x tgl. 15 mg. Siehe Warnhinweise in Fachinformation.		



Durch die neuen Leitlinien sinkt die Schwelle für eine Antikoagulation

Nach den Leitlinienempfehlungen der European Society of Cardiology (ESC, 2010) ist bei einem Score von 1, bei Bevorzugung der oralen Antikoagulation, entweder ASS in Dosierung 75–325 mg pro Tag oder die orale Antikoagulation empfohlen. Bei einem Score von 0, der ein sehr niedriges thromboembolisches Risiko anzeigt, wird nunmehr weder Antikoagulation-Therapie noch ASS empfohlen.

Durch die neuen Leitlinien mit dem erweiterten Score (bisher CHADS2-Score mit 5 Faktoren und maximal 6 Risikopunkten) sinkt die Schwelle, ab der eine Antikoagulation indiziert ist.

Die Antikoagulationstherapie sowohl mit den klassischen Cumarinderivaten und Heparinen, wie auch mit den „neuen“ Antikoagulationen (Thrombin- und Faktor Xa-Inhibitoren, NOAC) senkt zwar das Thromboembolierisiko deutlich, erhöht aber auch das Blutungsrisiko eines Patienten, sodass schlussendlich für die individuelle Beurteilung des Gesamtrisikos auch das Blutungsrisiko zu berücksichtigen ist, das mit dem **HAS-BLED-Score** abgeschätzt wird.

Die Abschätzung des Blutungsrisikos sollte (darf) die grundsätzliche Indikationsstellung zur Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern nicht beeinflussen, sondern lediglich die Intensität (Dosierung) der Antikoagulationstherapie.

Ein hohes Blutungsrisiko gilt ab einem **HAS-BLED-SCORE** von ≥ 3 (ESC 2010).

H	Hypertonus	1
A	Gestörte Leber- oder Nierenfunktion	1-2
S	Schlaganfall in der Anamnese	1
B	Blutung in der Anamnese	1
L	Labile (schwankende) INR-Einstellung	1
E	Alter > 65 Jahre	
D	Begleitende Medikation (ASS, NSAR) oder Alkoholismus	1-2

Therapiemöglichkeiten der „Antikoagulation“ bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

- Vitamin-K-Antagonisten (Sintrom®, Marcoumar®; Risikoreduktion bis 60 Prozent)
- ASS (Risikoreduktion bis 20 Prozent; Reduktion thromboembolischer Ereignisse, ASS < ASS + Clopidogrel < Vitamin K-Antagonisten)
- Heparine (v.a. für Bridgingtherapie bei Operationen, Schwangerschaft, Kontraindikation für Vitamin-K-Antagonisten)
- „Neue Antikoagulationen“ = NOAC (direkte Thrombin- und Faktor Xa-Inhibitoren wie
Dabigatran=Pradaxa®
Rivaroxaban=Xarelto®
Apixaban=Eliquis®
- Neu: Edaxaban = LIXIANA® - ist in Japan registriert und derzeit noch nicht in der EU zugelassen

Ökonomische- und Sicherheitsaspekte – Patientenauswahl

Ohne Berücksichtigung der Kosten für INR-Messungen bei Vitamin-K-Antagonisten erhöhen die neuen oralen Antikoagulationen (NOAC) die reinen Medikationskosten in der Indikation nicht valvuläres VHF um mehr als das Fünzigfache, eine kaum zu verkraftende finanzielle Mehrbelastung der SV-Träger bei potentiell 100 000 Patienten in Österreich und dies v.a. bei sehr langer Therapiedauer.

Bei allen nunmehr zur positiven Positionierung der NOAC ins Treffen geführten Nachteilen der bewährten Vitamin-K-Antagonisten, wie schwankende INR-Werte, erhöhtes Blutungsrisiko, Unannehmlichkeiten der Kontrollen, lange Halbwertszeit, Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme und der Komplexität des Bridgingmanagements vor und nach Operationen, besteht keine zwingende Veranlassung, gut und stabil mit Vitamin-K-Antagonisten eingestellte Patienten, die auch teilweise in der Lage sind, INR-Messungen selbst durchzuführen und die Cumarindosierung zu adaptieren, umzustellen.

Compliancedefizite, wie wir sie bei Medikation mit Cumarinen immer wieder sehen und fürchten und die häufig zu einer Untertherapie mit wenig wirk-

samer ASS-Therapie führten, werden v.a. bei den NOAC mit 2xtgl. Applikation ebenso zu erwarten sein und den scheinbaren Benefit gegenüber Vitamin-K-Antagonisten in Wirksamkeit und Blutungsicherheit in den streng monitorisierten Studien möglicherweise relativieren.

Eine vorsichtige Zurückhaltung und ein allmählicher Erfahrungsgewinn mit den neuen Substanzen scheint sinnvoll, v.a. in der Gruppe der älteren, geringgewichtigen Patienten mit und ohne Nierenfunktionseinschränkung (Kontrolle der Nierenfunktion zumindest 1xjährlich empfohlen, bei erhöhtem Risiko öfters empfohlen), weil es zu Kumulierung und damit erhöhtem Blutungsrisiko kommen kann.

Standard Operating Procedures bei akuten Blutungen bzw. bei der Notwendigkeit einer Akutoperation oder einer geplanten Fibrinolysetherapie bei Insult sind erst in Entwicklung oder noch nicht allgemeines Wissensgut.

Auch wenn bei Blutungen durch Kumulation/Überdosierung von Faktor Xa – Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban) zumindest theoretisch mit Gerinnungsfaktoren (Prothrombinkomplex) ein Antidot zur Verfügung steht und bei Dabigatran eine Dialyse versucht werden kann, sind die diesbezüglichen Erfahrungen spärlich und vor allem teuer. Die Hersteller der NOAC sind daher dringlich aufgefordert, wirksame Antidote zu entwickeln.

NOAC's interferieren dosis- und zeitabhängig mit vielen Gerinnungstests und können pathologische Gerinnungswerte vortäuschen, sodass bei der Anforderung von Gerinnungsanalytik unter NOAC's die Weitergabe von Substanz und Dosis sowie Zeitpunkt der letzten Einnahme/Verabreichung wichtig sind, um Fehlinterpretationen durch das Labor zu vermeiden. Die diesbezüglichen Erfahrungen der Befundinterpretation sind erst „in process“.

Hinsichtlich der Patientenauswahl wird man bei verantwortungsbewusstem Vorgehen für eine Um-/Neueinstellung mit NOAC's an diejenigen Patienten mit nicht valvulärem VH-Flimmern denken, die mit einem Vitamin-K-Antagonisten aus diversen Gründen trotz verlässlicher Medikation nicht zurechtgekommen sind oder bei denen ein INR-Monitoring nicht möglich ist und wo es unter Cumarinen zu Blutungen gekommen ist.

Eine höhergradige Niereninsuffizienz stellt von vorneherein eine KI für NOAC dar. Die NOAC's sind



Die neuen oralen Antikoagulantien erhöhen die Medikamentenkosten um ein Vielfaches

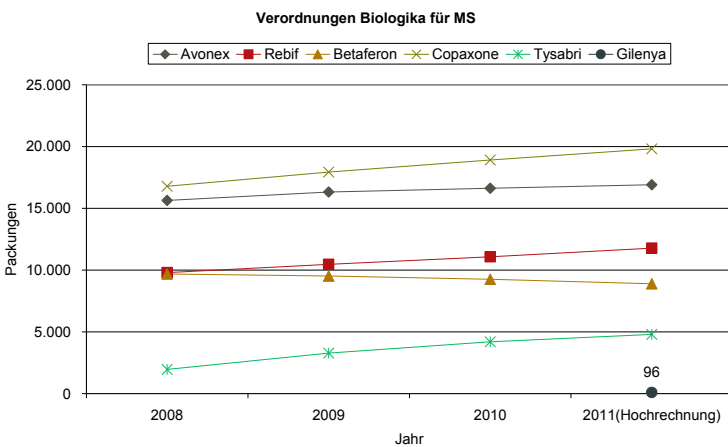
dz. weder für die Thromboembolieprophylaxe bei artifizialen Herzklappen noch beim akuten Koronarsyndrom (ACS) zugelassen, von einer Verwendung in der Schwangerschaft und Stillperiode wird abgeraten, Daten hinsichtlich einer eventuell Karzinogenität sind noch nicht vollständig.

Die Zukunft einer neuen Generation von Antikoagulantien hat aufgrund der hoffnungsvollen Studiendaten unseres Erachtens mit Sicherheit begonnen, wenn wir auch keine Gründe dafür sehen, Änderungen des Medikationsregimes bei bisher gut auf Vitamin-K-Antagonisten eingestellten Patienten mit nicht valvulärem VH-Flimmern „überfallsartig und massenhaft“ zu initiieren. Das gilt nicht nur, wie man den SV-Trägern vorwerfen könnte, aus ökonomischen Gründen, sondern auch deswegen, weil der Umgang mit neuen Substanzen immer mit einem vorsichtigen Herantasten an Indikationsstellung, Sicherheitsfragen und Nebenwirkungspotential verbunden sein sollte. Negative Beispiele der Vergangenheit legen dies nahe. Die SV-Träger wollen, im ureigensten Patienteninteresse jedenfalls in der Zukunft ankommen, aber möglichst auf gesicherten Wegen und mit möglichst großem Nutzen, aber wenig Schaden für unsere Versicherten.

Biologika bei Multipler Sklerose

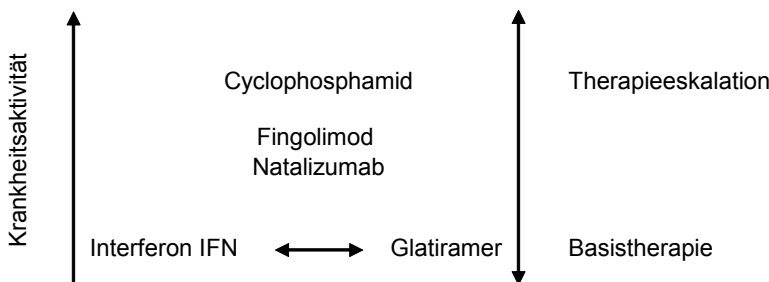
Ein europäischer Vergleich zur Versorgungsdichte mit Biologika bei MS-Patienten (1), der für die Vertragspartnerzeitung bereits zusammengefasst wurde (2), zeigt für das Jahr 2008 für Österreich nach Luxemburg die höchste Versorgungsdichte mit dieser als innovativ und hochpreisig bezeichneten Substanzgruppe. Die Verordnungs- und Aufwandsentwicklung war auch in den letzten Jahren stetig steigend. Der auch von der forschenden Pharmazeutischen Industrie in Österreich (FOPI,3) oft zitierte gewünschte Zugang zu innovativen Arzneimitteln für österreichische Patienten ist somit für MS-Patienten (und wie schon in diesem Medium dokumentiert zB auch für Patienten mit RA oder Glioblastom, 4,5) gegeben.

Ein Vergleich der Realversorgung aus den Abrechnungsdaten der SV-Träger mit den publizierten Daten klinischer Studien soll die Übereinstimmung zwischen der in klinischen Studien dokumentierten Therapieführung und der gemeinsamen Patientenführung und -versorgung durch die Therapiezentren und den niedergelassenen Ärzten überprüfen. Entsprechend der Datenverfügbarkeit werden folgende Messparameter herangezogen:



- Rebif = Interferon-beta-1a
- Avonex = Interferon-beta-1a
- Betaferon = Interferon-beta-1b
- Copaxone = Glatirameracetat
- Tysabri = Natalizumab
- Gilenya = Fingolimod

Empfohlene Stufentherapie (modifiziert nach 6)



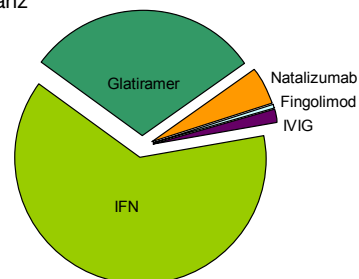
Durchschnittliches Alter bei Therapiebeginn	
Studien	Abrechnungsdaten von 9 GKKs
Studie mit 2244 therapie-naiven Patienten (7): 35 Jahre	37 Jahre (n=2.478) (GKKs 34-39)
Kleinere Studien (8,9,10): 36 bzw. 37 bzw. 38 Jahre	
Kohortenanalyse mit 1.896 Patienten (11): 40 Jahre	

Anteil weiblicher Patienten	
Studien 7-12	Abrechnungsdaten
65 % bis 75 %	71 % (n=6.972) (GKKs 70 % - 75 %)

Jahresinzidenz bzw. Therapieinzidenz pro 100.000 Einwohner/Anspruchsberechtigte	
Studie 13	Abrechnungsdaten
3,5 bis 5	durchschnittlich 12 (n=2.478 in den Jahren 2009-2011)

Substanzwahl bei Therapiebeginn	
Studien 11,13,14	Abrechnungsdaten
Basistherapie mit IFN oder Glatiramer	Erstsubstanz (n=504) 57 % IFN (20 % Avonex 24 % Rebif 13 % Betaferon)
	33 % Glatiramer 6 % Natalizumab 0 % Fingolimod 4 % IVIG (iv-Immunglobuline)

Erstsubstanz



Therapiewechsler	
Studien 13-16	Abrechnungsdaten
Basistherapie mit IFN oder Glatiramer, mit Hinweis auf die Kreuzresistenz bei hohem Antikörpertiter kein Switch innerhalb der IFN	Substanzwechsel (n=376) 24 % von einem IFN auf Glatiramer 15 % von Glatiramer auf ein IFN 14 % von einem IFN auf ein anderes 11 % von einem IFN auf Natalizumab 4 % von einem IFN auf IVIG 5 % von Glatiramer auf Natalizumab 3 % von Glatiramer auf Fingolimod 6 % von Glatiramer auf IVIG 1 % von Natalizumab auf IFN 1 % von Natalizumab auf Glatiramer 2 % von Natalizumab auf Fingolimod 3 % von IVIG auf ein IFN 3 % von IVIG auf Glatiramer s4 % von IVIG auf Natalizumab

Diskussion

Die dargestellte Realversorgung auf Basis der Abrechnungsdaten zeigt trotz des im internationalen Vergleich hohen Niveaus an Patienten, die mit einem Biologikum versorgt werden, eine weiterhin hohe Neueinstellungsrate auf diese hochpreisige Medikamentengruppe. Das Patientenalter bei Therapiebeginn stimmt mit 39 Jahren gut mit einer vergleichbaren kanadischen Kohortenstudie (11) überein. Das Patientenalter, bezogen auf den Therapiebeginn, der in prospektiven klinischen Studien eingeschlossenen Patienten ist vor allem deswegen zum Teil erheblich niedriger, weil die Studienteilnahme auf jüngere Patienten limitiert wurde (7-10). Die Daten der Versorgungsanalyse weisen allerdings auch auf eine Verbesserungsmöglichkeit in der Versorgung mit Biologika hin. Auch wenn die individuelle Therapie sich nach der aktuellen Evidenz, Patientenpräferenzen, individuellen Ansprechraten und der Verträglichkeit richten muss, so sollten die statistische Zahlen der Realversorgung von 6.972 MS-Patienten auf Basis der publizierten klinischen Studien erstellten Therapierichtlinien (13,14) zur Substanzwahl stärker übereinstimmen. Folgende Verbesserungspotenziale lassen sich aus den Daten der Realversorgung anhand der Leitlinien (13) ableiten:

- Bevorzugter Therapiebeginn mit den zugelassenen und empfohlenen Substanzen Interferon und Glatiramer
- Bei notwendigem Substanzwechsel Beachtung

des Stufenplans der Therapieleitlinien und Zweitlinientherapie mit einem Basistherapeutikum

- Wenn Patienten auf die Basistherapie nicht ausreichend ansprechen, Wechsel auf Substanzen mit Zulassung bei MS (= dokumentierte Wirksamkeit und Sicherheit)
- IVIG haben keine Zulassung bei MS und werden nur in der Schwangerschaft und Stillperiode empfohlen

Alle MS-Patienten erhalten in Österreich ihre notwendige und hochpreisige Therapie. Mehr Vertrauen in die Wissenschaft wäre wünschenswert und damit eine stärkeren Betonung der Basistherapie mit Interferon beta und Glatiramer.

Literatur

- 1 Access to Innovative Treatments in Multiple Sclerosis in Europe: A Report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA), October 2009
- 2 Hochpreisige Medikamente bei Multipler Sklerose. Im Blickpunkt 2010 (20);4:10-12
- 3 FOPI - Forum der forschenden pharmazeutischen Industrie: www.fopi.at
- 4 Unterversorgung mit TNF-Blockern? Im Blickpunkt 2012 (21);1:6-7
- 5 Temozolomid: Temodal und Generika Im Blickpunkt 2011 (20);4:17-18
- 6 Wiendl H et al: Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. J Neurol (2008) 255:1449-1463
- 7 O'Connor P et al: 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol 2009; 8: 889-97
- 8 Cadavid D et al: Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. Neurology. 2009 Jun 9;72(23):1976-83
- 9 Durelli L et al: Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). Lancet 2002; 359: 1453-60
- 10 Panitch H et al: Randomized, comparative study of interferon-1a treatment regimens in MS. The EVIDENCE Trial. Neurology 2002;59:1496-1506
- 11 Evans C et al: Long-Term Persistence With the Immunomodulatory Drugs for Multiple Sclerosis: A Retrospective Database Study. Clin Ther. 2012 Feb;34(2):341-50
- 12 Kingwell E et al: Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Jan;83(1):61-6
- 13 Leitlinien der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Neurologie: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. 4. Auflage 2008, Thieme Verlag 2008 http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_034.pdf
- 14 Wiendl H et al: Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. J Neurol (2008) 255:1449-1463
- 15 Polman CH et al: Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2010; 9: 740-50
- 16 Cohen BA: The implications of immunogenicity for protein-based multiple sclerosis therapies. J Neurol Sci. 2008 Dec 15;275(1-2):7-17

Statistische Empfehlungen – Entscheidungshilfe oder Täuschung?

Statistische Analysen, Wahrscheinlichkeitsrechnungen und die Definition von Risikogruppen sollen in der Entscheidungsfindung im Gesundheitssystem unterstützen. Doch sind Statistiken und Zahlenmodelle als aussagekräftige und vertrauenswürdige Entscheidungsgrundlagen geeignet? Kann man statistischen Empfehlungen ohne weiteres vertrauen und ist Ergebnis gleich Ergebnis?

Studien und ihre Ergebnisse werden ärztlichem Personal mit dem Ziel präsentiert, bestimmte Medikamente oder Therapien anzuwenden, die die Mortalität und Morbidität ihrer Patienten verringern sollen. Der zahlentechnische Zugang entscheidet über die Einstellung des Arztes zum Nutzen und die Entscheidung, die Therapie zu befürworten oder sich für eine Therapiealternative zu entscheiden. Wie ist es dem Arzt möglich, allein aufgrund der Vielzahl von Studienergebnissen die wesentlichen und tatsächlichen Verbesserungen zu erkennen und sich für die richtige - weil effizienteste und effektivste - Behandlungsmethode zu entscheiden?

Ein erstes wichtiges Kriterium ist die Überprüfung der präsentierten Kennzahlen. Handelt es sich bei der Mortalitäts- oder Morbiditätssenkung um eine absolute oder eine relative Zahl?

Ein plakatives Beispiel stellen die Auswirkungen der im Oktober 1995 ausgerufenen Warnung der britischen Aufsichtsbehörde für Arzneimittelsicherheit dar, dass bestimmte orale Empfängnisverhütungsmittel die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Blutgerinnseln in Lunge oder Beinen verdoppeln. Diese Aussage beruhte jedoch rein auf Fakten der relativen Risikoberechnung.

So kann aus der Erhöhung des Risikos einer Thrombose bei Einnahme oraler Empfängnisverhütungsmittel von 50 % bei Betrachtung des absoluten Wertes lediglich eine absolute Steigerung des Risikos von 1 pro 7.000 Frauen auf 2 pro 7.000 werden.

Folgen dieser Warnung waren geschätzte 13.000 zusätzliche Geburten in Wales und 13.000 Abtreibungen durch die Absetzung der Pille, die nebenbei das Risiko einer Thrombose weit mehr erhöhen als die Pilleneinnahme (1).

Bei der Verringerung der relativen Ereignisrate um

50 % handelt es sich in dem dargestellten Fall um konkret eine Person. Hier schleicht sich die Problematik in der Interpretation von absoluten und relativen Werten ein. Während der absolute Wert all jene Personen anzeigt, die von einer definierten Population eine bestimmte Merkmalsausprägung anzeigen, beschreibt der relative Wert lediglich die prozentuelle Relation all jener Personen mit einer bestimmten Merkmalsausprägung im Vergleich zur definierten Population (1).

Was bedeutet das für die Praxis?

Bei Vorlage von Studien über Therapieoptionen soll immer darauf geachtet werden, wie viele Personen tatsächlich (absolut) eine Verbesserung erreichen konnten und wie hoch diese Verbesserung ausfällt. Während es bei der Mortalität nur 2 mögliche Optionen gibt (0 = Tod / 1 = nicht Tod) können bei der Morbidität wesentlich mehr Abstufungen erzielt werden. Auch hier ist die Relation zwischen den Ergebnissen zu beachten. In erster Linie muss dabei der Bezugswert kontrolliert werden.

Therapie A und Therapie B werden verglichen. Therapie A führt zu einer Verringerung der Morbidität von 20 %, die teurere Therapie B zu einer von 25 %. Auf den ersten Blick sollte jeder die „Therapie B“ wählen. Um darüber zu entscheiden, ob die „Therapie B“ tatsächlich zielführend ist und zu einem statistisch signifikanten Zusatznutzen führt, müssen folgende 3 Parameter berücksichtigt werden:

- 1) die definierte Gesamtpopulation
- 2) die Anzahl der tatsächlich (!) therapierten Personen
- 3) die relative Morbiditätsverringerung durch die „Therapie A“ bzw. „Therapie B“ und der Bezugswert auf den sich beide Therapien beziehen.

Zu 1) und 2): Grundsätzlich gilt: je kleiner die Stichprobe, umso kleiner ist die statistische Signifikanz - je größer die Stichprobe, umso größer die statistische Signifikanz. Die statistische Signifikanz ist eine Kennzahl für die Festlegung, ab wann davon ausgegangen wird, dass eine Therapie einen Effekt erzielt.

Weiters muss berücksichtigt werden, wie homogen die Versuchsgruppe ist. Der vorzeitige Ausschluss



Das Ziel medizinischer Entscheidungen ist der maximale Patientennutzen

besonders kranker Patienten führt beispielsweise zu einem höheren Therapieerfolg.

Zu 3): Beim Vergleich zweier Therapien muss darauf geachtet werden, welche Vergleichstherapie herangezogen wird. Therapie A konnte eine Verringerung der Morbidität durch Vergleich „Therapie A“ vs. „keine Therapie“ von 20 % aufzeigen. Wenn Therapie B ihre Effektivität durch den Vergleich „Therapie B“ vs. „keine Therapie“ misst, ist die Verringerung der Morbidität von 25 % stärker ausgeprägt (und dadurch eher statistisch signifikant) als bei dem Vergleich „Therapie B“ vs. „Therapie A“. In unserem Fall wäre dies eine Verringerung der Morbidität bzw. der reine Zusatznutzen von 5 % (= 25 % Verringerung durch „Therapie B“ - 20 % Verringerung durch „Therapie A“). Der Effekt auf die Morbidität von „Therapie B“ wäre durch den Vergleich mit der

„Therapie A“ somit stark abgeflacht und ev. statistisch nicht mehr signifikant. Die Anwendung der kostenintensiveren „Therapie B“ wäre im Vergleich zur „Therapie A“ zu hinterfragen.

Im Endeffekt ist die Entscheidung für oder gegen eine Therapie bzw. eine Therapiealternative von vielen weiteren Faktoren abhängig. Kosten-Nutzen-Bewertungen hängen nicht rein von statistischen Zugängen ab. Medizinische Entscheidungen sind vor allem kontext- und situationsbezogen mit dem primären Ziel des maximalen Patientennutzens.

(1) Gigerenzer, G. et. al. (2009): Glaub keiner Statistik, die du nicht verstanden hast. Gehirn&Geist Ausgabe 10/2009
<http://www.gehirn-und-geist.de/alias/risikobewertung/glaub-keiner-statistik-die-du-nicht-verstanden-hast/1006395> (Zugriff am 26.6.2012)

angewandte Therapie	Vergleichstherapie	Verringerung der Morbidität
Therapie A	keine Therapie	20 %
Therapie B	keine Therapie	25 %
Therapie A	Therapie B	5 %

Laxanzien und deren Verwendung

Obstipation ist ein häufiges Problem im höheren Lebensalter und beeinträchtigt oft das Wohlbefinden und auch die Lebensqualität. Jede dritte Frau und jeder vierte Mann über 65 Jahren soll betroffen sein (1), wobei die Angaben zur Häufigkeit auch von der Definition und der Obstipationsform abhängen. Beeinflusst wird die Prävalenz von Lebensgewohnheiten, Ernährung, Prä- und Probiotika sowie Laxanzien (2).

Als häufige Ursache der Obstipation und damit verbunden als Maßnahme bzw. Therapieempfehlung werden angeführt (2,3):

Ursache	Maßnahme
Zu wenig Bewegung	Mehr Bewegung
Inadäquate Ernährung: zu wenig Flüssigkeit und Ballaststoffe	Zumindest zwei Liter Flüssigkeit pro Tag und faserreiche Ernährung

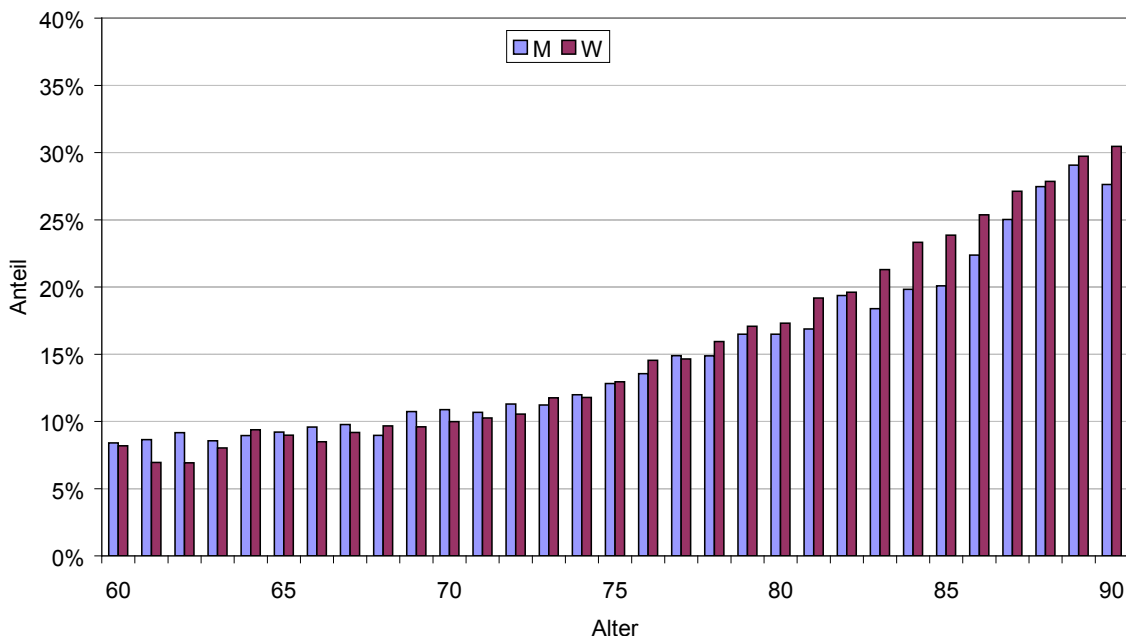
Probiotika sind ein weiterer ernährungsbezogener Ansatz. Individuell abzuwägen ist die Notwendigkeit und Verfügbarkeit von Alternativen zu den obstipationsfördernden Substanzen wie Opiode, alu-

minium- oder kalziumhaltige Antacida, Verapamil, anticholinerge, dopaminerge Parkinsonmittel, atypische Neuroleptika, Oxybutynin, Trosipiumchlorid u.v.a. (2).

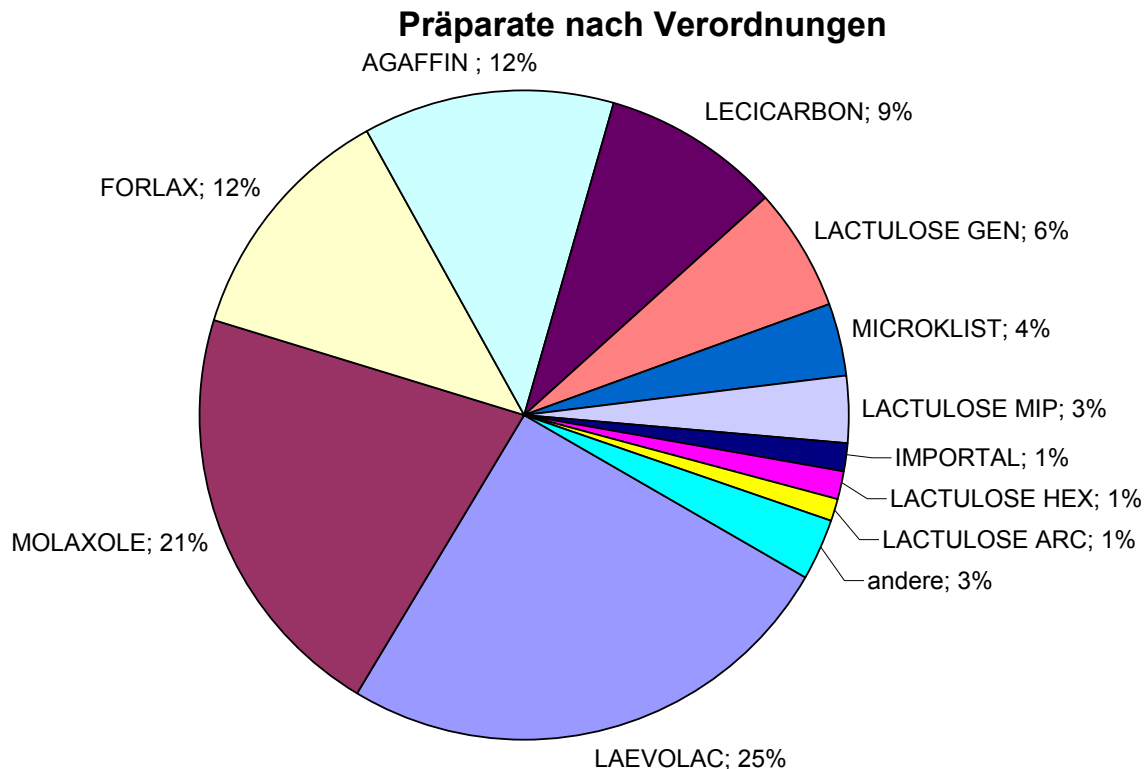
Lactulose, Macrogol und Macrogol-Kombinationspräparate sind die wesentlichen wirksamen Substanzgruppen für die Behandlung der chronischen Obstipation (4). Im Erstattungskodex sind jene Präparate angeführt, die den Vorgaben der Verfahrensordnung entsprechen und somit auf Kassenkosten erstattet werden können.

Da ein Teil dieser Präparate bereits seit Jahrzehnten verfügbar ist und weniger als die Rezeptgebühr kosten, stehen den SV-Trägern nur die Daten der rezeptgebührenbefreiten Patienten vollständig zur Verfügung. Die folgende Aufstellung zeigt den Anteil der mit Laxanzien (ATC-Code A06, oral oder rektal unter Ausschluss der für die Koloskopie vorgesehenen Präparate) behandelten Patienten an allen rezeptgebührenbefreiten im Jahr 2011 (Daten von 6 GKKs):

Patientenanteil mit Laxanzien



Aus der Präparateauswahl ist ersichtlich, dass überwiegend Präparate aus dem Grünen Bereich des EKO rezeptiert werden:



Die Abrechnungsdaten der SV-Träger zeigen, dass es keine generelle Überversorgung mit Laxanzien gibt und dass der in der Literatur angeführte geschlechtsspezifische höhere Bedarf bei weiblichen Patienten nicht gegeben ist. Der EKO enthält eine breite Palette an Präparaten. Bei Bedarf sind diese bevorzugt zu verordnen.

Literatur

- 1 Kurniawan I, Simadibrata M: Management of Chronic Constipation in The Elderly. Acta Med Indones-Indones J Intern Med 2011 Vol 43;3:195-205
<http://www.inaactamedica.org/archives/2011/21979286.pdf> (Zugang am 26.6.2012)
- 2 Krammer H et al: Tabuthema Obstipation: Welche Rolle spielen Lebensgewohnheiten, Ernährung, Prä- und Probiotika sowie Laxanzien. Aktuel Ernaehr Med 2009;34:38-46
http://www.magendarm-zentrum.de/pub/Tabuthema_Obstipation.pdf (Zugang am 26.6.2012)
- 3 World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Constipation
http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/05_constipation.pdf (Zugang am 26.6.2012)
- 4 Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG): Konsensusergebnis „Chronische Obstipation in der stationären Altenhilfe – (K)ein Problem?“ Euro J Ger Vol.9(2007);2:95-98
http://www.sport.uni-bayreuth.de/spo_wiss_ll/de/download/EJG0702_Gesamtheft.pdf (Zugang am 26.6.2012)

Glossar

Lactulose: Grüner Bereich, div. Generika in unterschiedlichen Konzentrationen und Packungsgrößen
 Lactitol: Importal Plv., Grüner Bereich
 Macrogol: Forlax, Grüner Bereich
 Macrogol-Kombination: Molaxole, Grüner Bereich
 Klysmen-Kombination: Microklist, Grüner Bereich
 CO₂-freisetzend: Lecicarbon, Grüner Bereich
 Agaffin: Grüner Bereich und Großpackung im Gelben Bereich, Re2, dokumentationspflichtig

