

im blickpunkt

INFORMATION FÜR VERTRAGSÄRZTINNEN UND -ÄRZTE

Studien und Wahrheit



Topiramat-Generika

B  K

Burgenländische
Gebietskrankenkasse

Inhalt

Orale Kontrazeptiva & Thromboserisiken	Seite 3
Versorgungsdaten zu ADHS	Seite 5
Studien und Wahrheit	Seite 8
Zusatzmedikation von Benzodiazepinen bei Substitutionstherapie	Seite 10
Umstellung auf Topiramate-Generika in der Behandlung der Epilepsie	Seite 11
Amyotrophe Lateralsklerose und Rilutek	Seite 14

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren!

Marketing und Wissenschaft sind manchmal recht unterschiedliche Geschwister. Nicht immer stehen jene Produkte im Vordergrund des Marketings, denen auf Grund der medizinisch-wissenschaftlichen Bewertung der Vorzug gebührt. Studien und Wahrheit ist eine anekdotische Zusammenstellung von Beispielen gebogener Wissenschaft und zum Thromboserisiko oraler Kontrazeptive hat die Zulassungsbehörde Stellung genommen. Eine Klärung gibt es diesmal auch zu den Topiramate-Generika: sie wirken.

Themen der Versorgungsforschung sind diesmal die ADHS und die ALS. Während die Versorgung der ALS mit Riluzol den publizierten Studiendaten entspricht, wird die Versorgung von Erwachsenen mit Methylphenidat und dessen Dosierung zur Diskussion gestellt.

Berichtet wird auch über die neue Leitlinie des Bundesministers für Gesundheit zum Umgang mit dem schädlichen Gebrauch und der Abhängigkeit von Benzodiazepinen bei Patientinnen und Patienten in Erhaltungstherapie mit Opioiden. Offensichtlich bedarf es hier einer Neubewertung der bisherigen Realversorgung.

Freundliche Grüße

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

Orale Kontrazeptiva & Thromboserisiken

Gefeiert als Meilenstein der sexuellen Revolution kam in den USA im Mai 1960 die erste „Antibabypille“ auf den Markt. Enthielten die Präparate der ersten Generation oraler Kontrazeptiva noch Östrogendosen von > 50 µg und ein Gestagen der ersten Generation (Norethisteron), wurden sie bald von Präparaten der zweiten Generation (< 50 µg Östrogen + Levonorgestrel) und dritten Generation, die < 50 µg Östrogen in Kombination mit einem Gestagen der dritten Generation (Desogestrel, Gestoden, Norgestimat) enthalten, gefolgt. Im Jahr 2000 schließlich kamen Präparate der vierten Generation, die erstmals das Gestagen Drospirenon enthielten, auf den Markt (in Österreich z.B. unter den Markennamen Yasmin®, Yasminelle®, YAZ®, Yirala®, Alina® oder Angeliq® erhältlich).

Generationen kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) und ihr Risiko – Einstufung von Drospirenon

Das Auftreten von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) ist eine seltene, aber seit langem bekannte unerwünschte Wirkung von KOK, auf die in Fach- und Gebrauchsinformation der Präparate ausdrücklich hingewiesen wird.

Venöse Thromboembolien treten selten auch spontan auf und werden bei Frauen ohne Risikofaktoren, die kein orales Kontrazeptivum einnehmen, in fünf bis zehn Fällen pro 100.000 Frauenjahre beobachtet. Bei Eintreten einer Schwangerschaft steigt das VTE-Risiko beträchtlich an: Hier sind circa 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften zu verzeichnen. Obwohl selten auftretend, sind VTEs ernst zu nehmende Ereignisse, die in einem bis zwei Prozent aller Fälle sogar tödlich verlaufen. Die Lungenembolie stellt dabei mit Abstand die häufigste tödlich verlaufende Komplikation dar.

Bei den heute gängigen KOKs mit niedrigem Östrogengehalt (< 50 µg Östrogen) wird das VTE-Risiko vom enthaltenen Gestagenanteil bestimmt. So liegt die Häufigkeit für das Auftreten von VTE bei Frauen, die eine Pille der zweiten Generation einnehmen und keine weiteren Risikofaktoren aufweisen, bei etwa 20 Fällen auf 100.000 Frauenjahre. Für jene, die ein Präparat der dritten Generation einnehmen, bei bis zu 40 Fällen auf 100.000 Frauenjahre – das heißt etwa doppelt so hoch.

Strittig war die Risikoeinstufung der Drospirenon-hältigen Präparate (vierte Generation): Wurde dies zunächst im Bereich der zweiten Generation angesiedelt, zeigten jüngere Studien, dass das Risiko bei Einnahme von Drospirenon-hältigen Präparaten deutlich höher und vermutlich dem der dritten Generation ähnlich ist. Dies wurde im Rahmen einer rezenten Evaluierung durch die zuständigen europäischen wissenschaftlichen Gremien bestätigt.^[1,2,3]

Individuelle Risikofaktoren

Zusätzlich zur Einnahme eines KOKs steigt das Risiko für die Entwicklung thromboembolischer Komplikationen mit steigendem Alter, einer positiven Familienanamnese (z.B. Fälle von VTE bei Eltern oder Geschwistern in relativ jungen Jahren), Rauchen, längerfristiger Immobilisierung (z.B. nach operativen Eingriffen) oder bei Vorliegen von Adipositas (Body Mass Index > 30 kg/m²), Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie, Migräne sowie Herzklappenerkrankungen oder Vorhofflimmern. Das Vorhandensein eines oder multipler Risikofaktoren kann eine Gegenanzeige für die Einnahme von KOKs darstellen, daher sollte die Verordnung und Auswahl eines geeigneten KOKs immer nach sorgfältiger Anamnese und Abwägung des individuellen Risikos erfolgen. Dies gilt insbesondere bei Neu- bzw. Erstverordnungen.

Angeborene Gerinnungsdefekte

Neben den genannten Risikofaktoren sollte auch an das Vorliegen einer genetisch bedingten Gerinnungsstörung gedacht werden. Erst 1993 entdeckt, gilt die APC-Resistenz als häufigste thrombophile Gerinnungsstörung. In der Normalbevölkerung findet sie sich mit einer Häufigkeit von fünf bis acht Prozent und liegt bei bis zu 60 Prozent der Thrombosepatienten vor. In der überwiegenden Mehrzahl (ca. 90 Prozent) beruht sie auf einer Mutation des Gerinnungsfaktor V (Faktor-V-Leiden Mutation). Dieser Defekt folgt einem rezessivem Erbgang. Heterozygote Typen haben gegenüber der Normalbevölkerung ein fünf bis zehnfach erhöhtes VTE-Risiko, homozygote hingegen ein 50- bis 100-Faches^[4,5].

Das Vorliegen einer APC-Resistenz (oder andere thrombophiler Gerinnungsstörungen) stellt daher



Präparate der dritten Generation haben höheres Risiko

eine Kontraindikation für die Anwendung von KOKs dar. Der funktionelle Nachweis einer APC-Resistenz erfolgt durch Bestimmung der aPTT ohne und mit Zusatz von aktiviertem Protein C. Liegt der Quotient der beiden Messungen $> 2,0$, kann eine APC-Resistenz weitgehend ausgeschlossen werden, bei einem Quotienten $\leq 1,2$ liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein homozygoter Defekt vor. Grenzwertige Ergebnisse (Quotient von 1,4 - 1,9) können durch eine molekularbiologische Analyse abgesichert werden.

Zusammenfassung

- Venöse thromboembolische Ereignisse sind eine selten auftretende, aber potentiell tödlich verlaufende Nebenwirkung kombinierter oraler Kontrazeptiva.
- Das mit der Einnahme von Präparaten der dritten Generation verbundene Risiko für VTE ist im Vergleich zur zweiten Generation ungefähr doppelt so hoch.
- Das mit der Einnahme von Drospirenon-hältigen Präparaten verbundene VTE-Risiko liegt über dem der zweiten Generation und ist möglicherweise dem der dritten Generation ähnlich.
- Das individuelle Vorliegen zusätzlicher (sowohl erworbener als auch angeborener) Risikofaktoren sollte bei Auswahl des geeigneten KOKs sorgfältig erhoben und berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere bei Erstverordnungen.

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

Dr. Bettina Schade

Institut Pharmakovigilanz

BASG – Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit

E-Mail: pharm-vigilanz@ages.at

Literatur

- [1] Gronich N et al. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *Can Med Assoc J.* 1011;183:E1319-1325
- [2] Ouellet-Hellstrom R et al. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. Available under: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Drug-Safety/UCM277384.pdf>; accessed 15 December 2011
- [3] European Medicines Agency. PhVWP Monthly report on safety concerns, guidelines and general matters; January 2012 – Issue number:1201. Available under: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500121387.pdf; accessed 05 March 2011
- [4] Sheppard DR. Activated protein C resistance: the most common risk factor for venous thromboembolism. *J Am Board Fam Pract*;13(2):111-115
- [5] Gilmore R et al. Activated protein C resistance, factor V Leiden and assessment of thrombotic risk. *Ir Med J*;101(8):256-257

Versorgungsdaten der SV-Träger zu Methylphenidat und Atomoxetin

Hintergrund

Methylphenidat und Atomoxetin sind, in dieser Reihenfolge, pharmakologische Optionen bei ADHS (1,2). Eine aktuelle Publikation weist allerdings auf eine Zunahme des Missbrauchs von Methylphenidat parallel zum Anstieg der Verschreibungen hin. Methylphenidat wird auch zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit missbraucht. Daten zur Prävalenz dieses Phänomens liegen allerdings nicht vor (3).

Österreichische Versorgungsdaten

Für die Darstellung der österreichischen Realversorgung mit ADHS-Medikamenten wurden die Abrechnungsdaten von 10 SV-Trägern (9 Gebietskrankenkassen und SVB) der Jahre 2008 bis 2011 zusammengeführt und analysiert.

Patientenanzahl

2008: 5.524 Patienten
 2009: 6.628 Patienten = Steigerung gegenüber dem Vorjahr von 20 %

2010: 7.242 Patienten = Steigerung gegenüber dem Vorjahr von 9 %

2011: 7.277 Patienten = Steigerung gegenüber dem Vorjahr von 0 %

Hochgerechnet auf Gesamtösterreich wurden 2011 zwischen 8.233 und 8.265 Patienten mit Methylphenidat oder Atomoxetin therapiert.

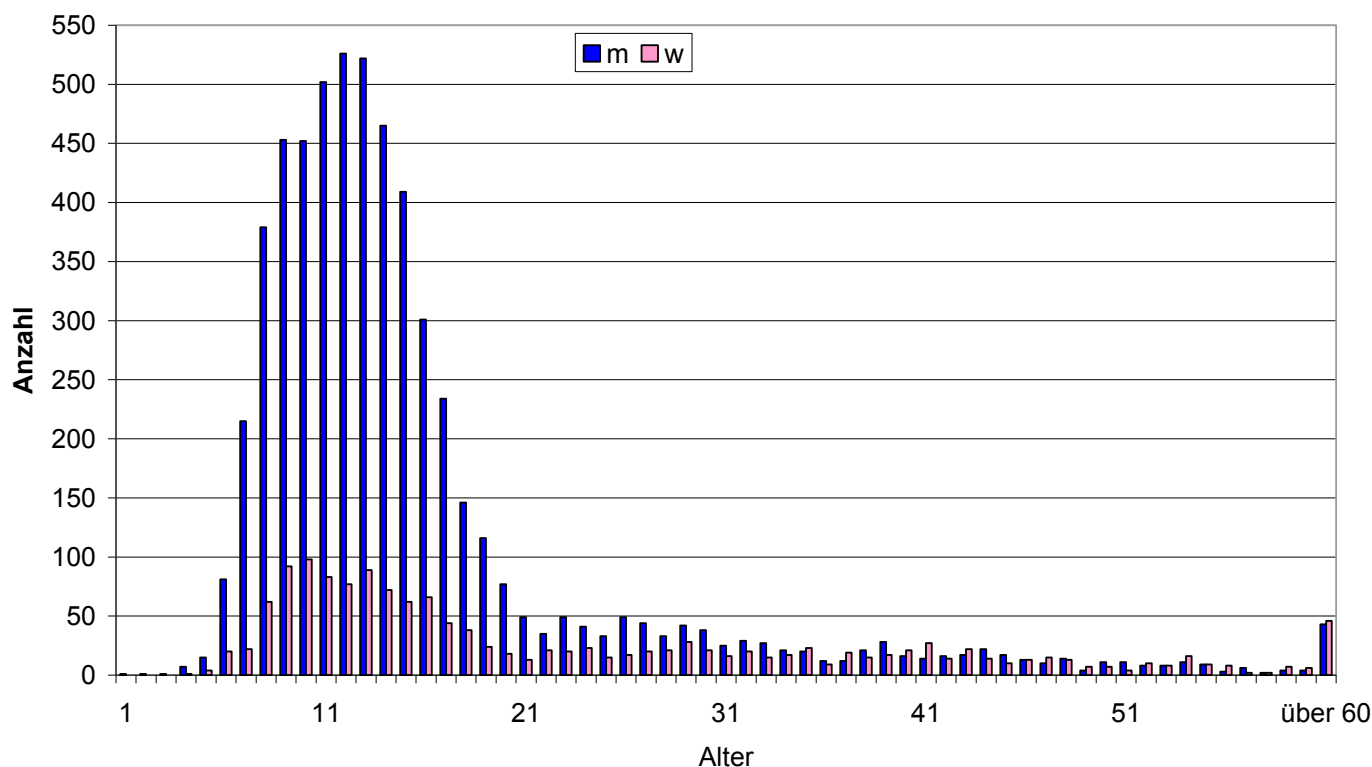
Patientenverteilung nach Alter und Geschlecht:

Entsprechend der Erwartungshaltung sind viermal so viele Knaben wie Mädchen betroffen und der Zenit liegt bei den 11 bis 13-Jährigen (4,5).

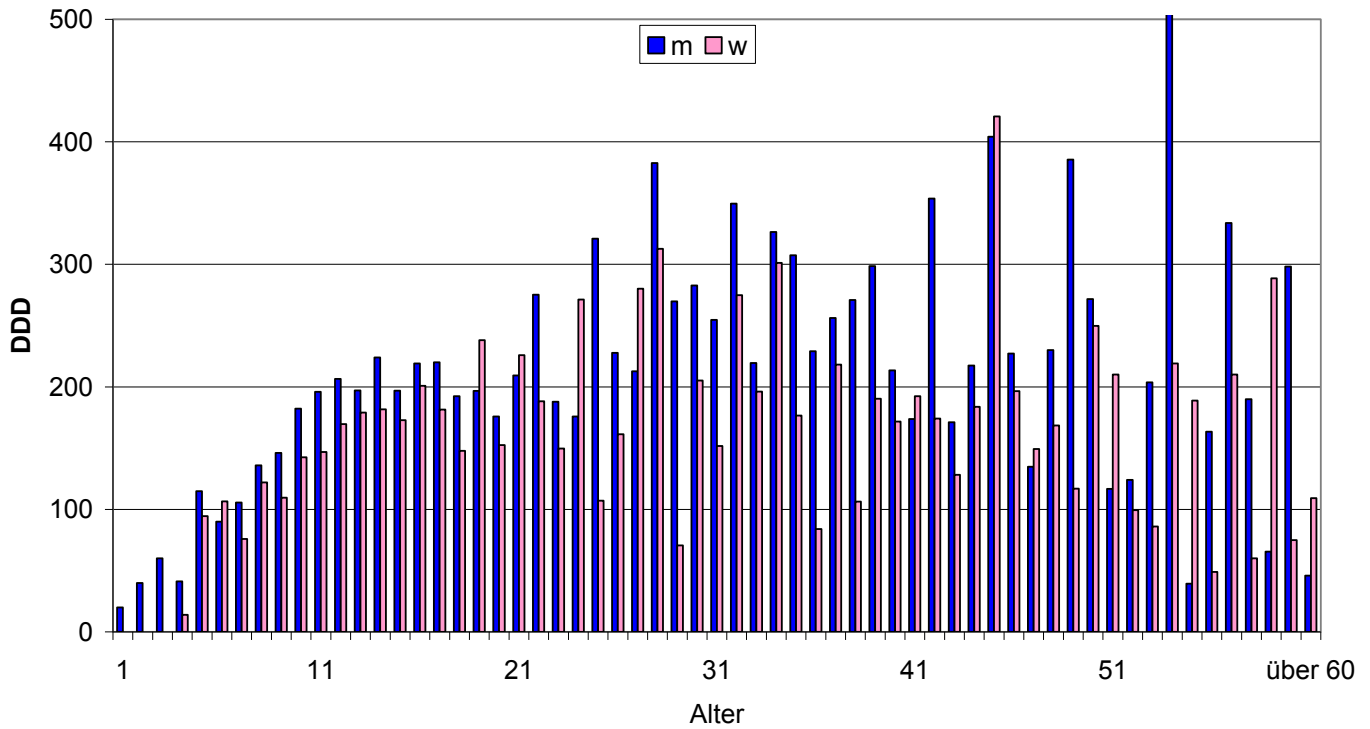
Verfügbare Tagesdosen

Entsprechend der von der WHO publizierten DDD (definierte Tagesdosen) von 30 mg für Methylphenidat und 80 mg für Atomoxetin (6) wurden die durchschnittlich verfügbaren (= mit den SV-Trägern abgerechneten) Tagesdosen pro Jahr erhoben und die durchschnittliche Packungsanzahl.

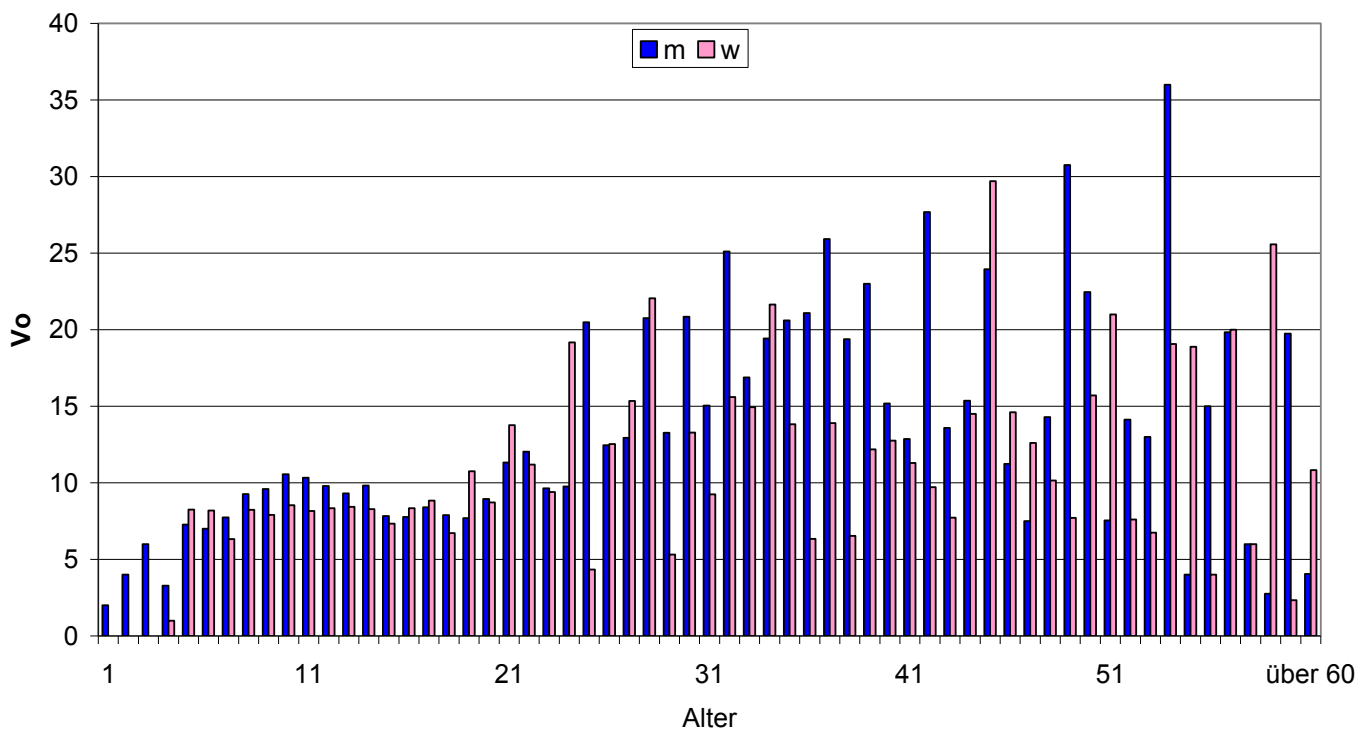
Patienten nach Geschlecht 2011



Definierte Tagesdosen pro Patient



Packungen pro Patient



hoher Anteil erwachsener weiblicher Patienten



Diskussion

Datengrundlage

Die Erhebung beinhaltet die Daten von über 6,7 Mio. Anspruchsberechtigten und ist daher repräsentativ für Gesamtösterreich im niedergelassenen Bereich.

Patientenanzahl

Die Patientenzahlen zeigen mit 20 % im Jahr 2009 einen ungewöhnlich hohen Anstieg, der in den Folgejahren abflacht. Dies könnte mit der Aufnahme der retardierten Formen von Ritalin in den Erstattungskodex im Jahr 2009 zusammenhängen, wenn mit der Markteinführung ein verstärktes Marketing des Anbieters verbunden war.

Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Alters- und Geschlechtsverteilung zeigt geschlechtsspezifische Unterschiede in der Altersverteilung. Bei den männlichen Patienten sind 90 % unter 27 Jahre alt und bei den weiblichen wird die 90 % Grenze erst bei 47 Jahren überschritten. Auch die Relation männlicher zu weiblicher Patienten von 5 : 1 bei den Jugendlichen nivelliert sich auf ein Geschlechterverhältnis von 1 : 1 bei den über 35-Jährigen.

Dosierung, Packungen, Kosten

Die durchschnittlichen patientenbezogenen definierten Tagesdosen, Packungen und Kosten zeigen eine homogene Verteilung bei den Kindern und Jugendlichen und unstete bei den Erwachsenen. Dies könnte ein Anzeiger dafür sein, dass die große Variabilität der Dosierung auf unterschiedlichen Bewertungen zur Dosierung und Therapiedauer bei Erwachsenen beruhen.

Verbesserungspotenzial

Die Diagnose ADHS ist im Vorschulalter sehr schwer zu stellen. Entsprechend sind die ADHS-Medikamente erst ab dem sechsten Lebensjahr zugelassen. Der frühzeitige Beginn mit dieser Therapie als auch die Therapie der ADHS im Erwachsenenalter

sind besonders kritisch zu hinterfragen. Auffallend ist der hohe Anteil erwachsener weiblicher Patienten. Der pharmakologische Wirkmechanismus von Methylphenidat und Kokain ist praktisch identisch (3). Die hohe Anzahl an verfügbaren Tagesdosen bzw. Packungen im Jahrgangsdurchschnittswert etlicher Erwachsenenjahrgänge weisen auf Patienten mit besonders auffälligem Bedarf hin. Liegt hier möglicherweise ein Missbrauch vor?

Glossar

Methylphenidat unretardiert:

Medikinet zu 5mg, 10mg und 15mg im Grünen Bereich

Methylphenidat retardiert:

Medikinet 10mg ret, Concerta zu 18mg, 36mg und 54mg, Ritalin LA zu 20mg, 30mg und 40mg im Gelben Bereich Re1

Atomoxetin:

Strattera zu 10mg, 18mg, 25mg, 40mg und 60mg im Gelben Bereich Re1

Alle Präparate habe die Facharztvorgabe „KNP“ und unterliegen den Abgabebestimmungen für Suchtgifte

Literatur

- 1 De Sousa A, Kalra G: Drug therapy of attention deficit hyperactivity disorder: current trends. Mens Sana Monogr. 2012 Jan;10(1):45-69 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3353606/?report=printable> (Zugriff am 11.6.2012)
- 2 Bundesärztekammer 2005: Stellungnahme zur Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/ADHSLang.pdf> (Zugriff am 24.10.2012)
- 3 Bruggisser M, Bodmer M, Liechti ME: Missbrauch von Methylphenidat – ein Problem in der Schweiz? Praxis 2012; 101 (5): 299–305 299 <http://www.praxis.ch/pdf/2012/05/PRX101050299.pdf> (Zugriff am 24.10.2012)
- 4 Schlack R, Kurth BM, Hölling H: Die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Daten aus dem bundesweit repräsentativen Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) Umweltmed Forsch Prax 13 (4) 245 – 260 (2008) <http://edoc.rki.de/oa/articles/reH8q4ULJcpSY/PDF/28tgPU5RAfa.pdf> (Zugriff am 24.10.2012)
- 5 Schlack R, Hölling H, Kurth BM, Huss, M: Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitschutz 2007 (50):827-835 http://www.kinderumweltgesundheit.de/index2/pdf/gbe/6201_1.pdf (Zugriff am 24.10.2012)
- 6 ATC/DDD Index 2012 http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Zugriff am 24.10.2012)

Studien und Wahrheit

Antibiotika bei Otitis media

Im „New England Journal of Medicine“ war 2011 eine Studie zur Behandlung der Otitis media mit Antibiotika im Vergleich zu einem Nasenspray abgedruckt. Nach einem negativen Resultat für die Indikation von Antibiotika wurde als neuer Endpunkt das subjektive Erleben der Eltern und Kinder angenommen. Dies ist kein aussagefähiger Endpunkt, sodass diese Studie auch nicht verwertbar ist.

Vioxx

Ein weiteres Beispiel für eine Täuschung, die zunächst auch für Fachleute nicht erkennbar war, sind die Studien, die zur Zulassung von Vioxx geführt haben. Bereits vor der Zulassung waren die kardialen Komplikationen bekannt. Aufgrund dieser Nebenwirkungen wurde Vioxx 2004 wieder vom Markt genommen. In der Folge kam es zu Klagen gegen den Hersteller „Merck“. Erst in den letzten Wochen des Jahres 2011 wurden die juristischen Verfahren weitgehend beendet. Die Firma „Merck“ einigte sich außervertraglich erneut 900 Millionen Dollar zu bezahlen, nachdem zuvor bereits mehrere Milliarden Dollar geleistet werden mussten.

Arimidex und Osteoporoseprävention beim Mammakarzinom

Einer der wohl brisantesten Fälle ist die ABCSG-12 Studie, bei der der primäre Studienendpunkt (Überlebensrate Anastrozol vs Tamoxifen) drei Monate nach Abschluss der Studie verändert worden ist. Aus wissenschaftlicher Sicht ist dies nicht haltbar. Das primäre Ergebnis dieser Studie zeigte nämlich keinen Vorteil einer Anastrozolbehandlung versus Tamoxifen in Bezug auf die Mortalität. Es waren im Gegenteil leichte Vorteile (ohne statistische Signifikanz) für Tamoxifen herauszulesen.

Die Ergebnisse des neuen Studienendpunktes wurden 2009 veröffentlicht. Hierbei wurde darauf hingewiesen, dass die Verwendung von Zoledronat das Risiko für das Wiederauftreten eines Mammakarzinoms um 35 % reduziert. Da zum damaligen Zeitpunkt die Studienendpunktänderung auch Fachgesellschaften nicht bekannt war, wurde von den Fachgesellschaften teilweise eine Bisphospho-

nat-Therapie zur Risikoreduktion des Wiederauftretens eines Mammakarzinoms empfohlen. Zunächst wurde auch von der Firma eine Zulassung bei der EMA beantragt. Die Zulassung wurde jedoch zurückgezogen, nachdem sich abzeichnete, dass die EMA einer Zulassung aufgrund fehlender Daten nicht entsprechen würde. Aktuell läuft mit dieser Fragestellung eine Studie in England (AZURE Studie, die in einem Zwischenergebnis die positiven Effekte nicht belegen konnte). Stattdessen wurde bereits bei 1 % der behandelten Frauen eine Kieferosteonekrose diagnostiziert.

Im Rahmen der ABCSG-12 Studie wird von einer Risikoreduzierung von 35 % gesprochen. Hierbei ist jedoch zu unterscheiden zwischen einer **absoluten Risikoreduktion** und einer **relativen Risikoreduktion**. Sollte die Studie aussagekräftig gewesen sein, wäre im konkreten Falle eine absolute Risikoreduktion von 3,2 % richtig gewesen. Das heißt, dass von 1000 Patienten 32 profitiert hätten. Die relative Risikoreduktion berechnet sich jedoch aus der Gruppe der Frauen, die einen Rückfall hatten. In der Therapiegruppe hatten 6 % einen Rückfall, in der Vergleichsgruppe 9,2 %. Daraus lässt sich ableiten, dass das relative Risiko für die Therapiegruppe 65% beträgt ($6:9,2=0,65$), das relative Risiko für die Vergleichsgruppe wird immer mit 1 (=100 %) angelegt. Die relative Risikoreduktion berechnet sich nun aus der Differenz von $0,65 - 1 = - 0,35$. Somit sind die Angaben der Pharmaindustrie von 35 % Risikoreduktion richtig. Für die tägliche Praxis ist jedoch die absolute Risikoreduktion wesentlich wichtiger. Diese Angabe findet man in den Studienunterlagen häufig nicht.

Cipralex

Bei der Neueinführung von Escitalopram (Cipralex) wurde dieses Präparat als Innovation - das heißt ein neuer Behandlungsweg mit zusätzlichem Nutzen - vorgestellt. Der Hersteller behauptete, dass dieses Präparat wesentlich schneller und besser wirkt als Citalopram, das Vorgängerprodukt von Escitalopram. Bereits 2004 haben die Zulassungsbehörden der USA, Schweden und Dänemark keine signifikanten Unterschiede in der Wirkung zu Citalopram gesehen. In Deutschland wurden sämtliche vorliegenden Daten zu Citalopram und Escita-

lopram geprüft. Nach Durchsicht aller Studien wurde festgestellt, dass Citalopram und Escitalopram ein gleiches Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil aufweisen (siehe auch www.g-ba.de), worauf das Präparat in Deutschland mit einem Festpreis wie Citalopram eingestuft worden ist.

Wenn man die Situation bedenkt, dass ca. 70 % aller Ersteinstellungen auf ein Antidepressivum durch

die Allgemeinärzte in Österreich erfolgt, kann hier sicher ein Einsparungspotential gesehen werden, wenn nicht sofort ein sehr teures Präparat verordnet wird. In diesem Zusammenhang kann auch auf die STAR*D Studie hingewiesen werden, die verschiedene Antidepressiva im Rahmen einer prospektiven Studie verglichen hat.



manchmal wird gezaubert

Zusatzmedikation von Benzodiazepinen bei Patientinnen und Patienten mit Substitutionstherapie

Um die bestehende Situation im Umgang mit der Zusatzmedikation von Benzodiazepinen bei Patientinnen und Patienten mit Substitutionstherapie zu verbessern, hat der Bundesminister für Gesundheit Anfang Mai 2012 eine **Leitlinie zum Umgang mit dem schädlichen Gebrauch und der Abhängigkeit von Benzodiazepinen bei Patienten in Erhaltungstherapie mit Opioiden** herausgegeben. Sie soll den Ärztinnen und Ärzten fachliche Unterstützung im Umgang mit Benzodiazepinen bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Substitutionstherapie bieten. Die fachlichen Empfehlungen der Leitlinie basieren auf den Ergebnissen des Ausschusses für Qualität und Sicherheit in der Substitutionsbehandlung, den Expertinnen und Experten aus ganz Österreich wie u.a. Drogenko-

ordinatorinnen und –koordinatoren, Amtsärztinnen und –ärzte, Drogenbeauftragte und Vertreterinnen und Vertreter von Österreichischer Ärztekammer, Apothekerkammer und Sozialversicherung angehören.

Studienergebnissen zufolge erhalten mehr als 20 % der Substitutionspatientinnen und –patienten Benzodiazepine als ärztlich verordnete Begleitmedikation. Die Problematik im Beikonsum liegt darin, dass die Patientinnen und Patienten meist extreme Dosierungen benötigen, die laut Fachinformation weit über der täglichen Maximaldosis liegen. Um zu diesen Mengen zu kommen, betreiben sie oft Doctor-Shopping, d.h. sie suchen verschiedene Ärztinnen und Ärzte parallel auf. Die Folge davon ist der zunehmende Kontrollverlust über den Benzodiazepinkonsum. Dadurch steigt das Risiko von Überdosierungen mit letalem Ausgang.

Zusammenfassung der wichtigsten Inhalte

- Es soll stets das Ziel angestrebt werden, die für die Patientin/den Patienten zunächst individuell gefundene therapeutische Dosis der Benzodiazepine immer mehr bis zur Abstinenz zu reduzieren.
- Sowohl die Verschreibung des Substitutionsmittels als auch jene von Benzodiazepinen oder anderen psychotropen Medikamenten sollen in der Hand der substituierenden Ärztin/des substituierenden Arztes liegen.



Vorsicht vor Missbrauch!

- Bei der Verschreibung von Benzodiazepinen sollen bevorzugt Substanzen aus der Gruppe der langsam anflutenden Benzodiazepine (z.B. Oxazepam, Diazepam oder Clonazepam) verwendet werden. Die Verschreibung von Flunitrazepam (Somnubene®, Rohypnol®) oder Nitrazepam (Mogadon®), welche rasch anfluten, ist mit besonderen Risiken verbunden und soll grundsätzlich vermieden werden. In Fällen, in denen bislang Flunitrazepam oder Nitrazepam verordnet wurde, ist daher eine Umstellung auf ein langsam anflutendes Benzodiazepin anzustreben.
- Wenn die Verschreibung eines benzodiazepinhaltigen Arzneimittels im Einzelfall medizinisch begründet ist, soll von der Auseinzelung (Abgabe psychotroper Substanzen in Teilmengen für Patientinnen und Patienten, die an einem Substitutionsprogramm teilnehmen, für die Dauer eines Monats, mehr dazu in Top Tipps Nr. 2/2012) Gebrauch gemacht werden.

Die Leitlinie im Originaltext kann im Internet unter http://www2.aekwien.at/dlcentre/uploads/BMG_Leitlinie-1336653089.pdf abgerufen werden (Zugriff am 13.7.2012).

Umstellung auf Topiramat-Generika in der Behandlung der Epilepsie Stellungnahme der AGES

Generische Antiepileptika mit dem Wirkstoff Topiramat werden, wie jedes Generikum, durch Arzneimittelzulassungsbehörden (in Österreich BASG / AGES Medizinmarktaufsicht) vor Zulassung auf Wirksamkeit und Sicherheit geprüft. Eine Zulassung bestätigt somit sowohl weitgehende Sicherheit und Wirksamkeit als auch Qualität der Arzneimittel.

Das Arzneimittelgesetz legt fest, dass ein Arzneimittel als „Generikum“ gilt, wenn es die gleiche qualitative sowie quantitative Zusammensetzung der Wirkstoffe aufweist, wie sein Referenzarzneimittel. Allfällige Unterschiede in der Zusammensetzung zwischen dem Generikum und dem Originator sind lediglich bei den Hilfsstoffen gestattet. Den Nachweis, dass unterschiedliche Hilfsstoffe bzw. die unterschiedliche Galenik keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und somit letztlich auf die therapeutische Wirkung des Generikums haben, bringt der Bioäquivalenznachweis.

Die wissenschaftliche Grundannahme besagt, dass gleichartige Wirkstoff-Plasmaspiegelverläufe bzw. Wirkstoff-Plasmaspiegelkonzentrationen eine gleiche Wirksamkeit und Sicherheit von Vergleichspräparaten gewährleisten. Eine nach Gabe gleicher molarer Dosen erfolgreich nachgewiesene Bioäquivalenz bedeutet somit, dass eine im Wesentlichen gleiche Sicherheit und Wirksamkeit von Generikum und Originator vorliegt.

Die Bedeutung der dabei zulässigen und oft zitierten Grenzwerte 0,80 bis 1,25 (bzw. 80 bis 125 Prozent) wird mitunter fälschlicherweise mit einem dementsprechenden, vermeintlichen Wirkungunterschied verwechselt. Dies ist pharmakologisch nicht korrekt, denn bei diesen Werten handelt es sich um errechnete Grenzwerte, der eigentliche Mittelwert liegt jedoch weit näher beim Wert eins (bzw. 100 Prozent). Zahlreiche Studien [1], [2], [3], [4] zeigten, dass der tatsächliche, durchschnittliche Unterschied in der AUC und Cmax von Generika le-



Topiramat-Generika sind gleich wirksam und sicher wie Originalprodukte

Konfidenzintervall ist nicht mit Streubreite zu verwechseln

diglich drei bis vier Prozent zum Originator beträgt. Weiters erfüllten Produkte, deren Bioverfügbarkeit mehr als fünf bis zehn Prozent vom Referenzprodukt abweichen, die entscheidenden Bioäquivalenzkriterien nicht mehr und erhielten folglich auch keine Zulassung als Generikum.

Zu beachten ist auch, dass Unterschiede, die sich in der Pharmakokinetik des Generikums in Bioäquivalenzstudien zeigten, nicht direkt mit Unterschieden in der Wirksamkeit im selben Ausmaß gleichgesetzt werden können, da die Wirkung der meisten Pharmaka auf den Grundsätzen des Massenwirkungsgesetzes beruht. In diesem nicht-linearen System bedeutet selbst eine Änderung der Konzentration auf 80 Prozent bzw. 125 Prozent im Bereich der Dissoziationskonstante, also jenem Bereich bei dem die Hälfte aller Rezeptoren mit einem Wirkstoffmolekül besetzt sind, meistens eine Änderung von lediglich +/- sechs Prozent der Rezeptorbindung. Wird, wie meist therapeutisch üblich, in einem Bereich dosiert bei dem nahezu alle Rezeptoren (z.B. 90 Prozent) besetzt sind, so findet sich oftmals gar nur mehr eine zweiprozentige Änderung in der Rezeptorbin-

dung. Eine unterschiedliche klinische Wirkung ist somit, sofern die Bioäquivalenzkriterien eingehalten wurden, praktisch ausgeschlossen.

Bioäquivalenzstudien werden oft von Originalherstellern angewendet, um nachzuweisen, ob z.B. die Formulierung mit der ein neuer Wirkstoff ursprünglich an Patienten klinisch getestet wurde, gleichwertig ist mit jener, die dann später als Originalprodukt in Groß-Chargen produziert wird und auf den Markt kommt.

Dieses Konzept kommt auch bei Antiepileptika mit dem Wirkstoff Topiramat zur Anwendung. Trotz der Meinung, dass Topiramat ein „critical dose-drug“ bzw. „narrow therapeutic index-drug (NTIs)“ ist gibt es dafür aus heutiger Sicht keinen Anhaltspunkt. Dies bestätigen unter anderem auch die gültigen Zulassungsbedingungen, die für Topiramat ein Bioäquivalenzintervall von 0,80 bis 1,25 vorschreiben. Lediglich für tatsächliche NTIs, zu denen jedoch Topiramat nicht zählt, ist verpflichtend ein verkürztes Intervall von 0,90 bis 1,11 vorgesehen. Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Umstellung, wie sie z.B. beim Austausch von wirklichen NTIs (wie etwa

den Immunosuppressiva Ciclosporin oder Tacrolimus) verlangt werden sind bei Topiramat aus pharmakologischer Sicht nicht notwendig. Nur eine sorgfältige Aufklärung über die Umstellung an sich durch den verschreibenden Arzt ist im Sinne der Compliance/Adherence empfehlenswert. Darin unterscheidet sich Topiramat nicht von anderen Generika. Zusätzlich haben sich zwei neuere Studien speziell mit der Thematik der Wirkung von Antiepileptika nach Umstellung auf ein generisches Produkt beschäftigt. Dabei wurde in Kanada untersucht, ob es zu einer höheren Anfallswahrscheinlichkeit kommt, wenn sich ein Patient sein zuvor bereits eingenommenes Antiepileptikum mit einer Neuverschreibung in der Apotheke abholt [5]. Es wurde berücksichtigt, ob es sich bei der Abgabe in der Apotheke um das gleiche Arzneimittel wie zuvor gehandelt hat oder ob der Patient bei der Abgabe auf ein Generikum umgestellt wurde.

Das Ergebnis zeigt, dass das primäre Problem eines vermehrten Krampf-Auftretens vor allem durch die Neuverschreibung und das Einlösen des Arzneimittels, also durch das „Nachfüllen“ desselben Arzneimittels, bedingt war, jedoch kaum durch den Switch auf ein generisches Arzneimittel beeinflusst wurde. Nach der Neueinlösung des Rezeptes mit einem identen Arzneimittel war das Risiko einen Anfall zu erleiden 2,3-fach erhöht. Wurde bei der Nachfüllung zugleich ein Switch durchgeführt, ergab sich dabei ein zwei- bis siebenfach erhöhtes Risiko. Ein reiner Switch hatte demnach lediglich ein 1,2-fach erhöhtes Risiko und war nicht statistisch signifikant. Obwohl die Studie aufgrund relativ geringer Fallzahlen (1.762 Krampfanfälle) gering war und sich dies in relativ weiten Konfidenzintervallen widerspiegelte, gibt sich dennoch einen deutlichen Hinweis darauf, dass berichtete Fälle nicht kausal mit dem Generika-Switch in Zusammenhang stehen.

Weiters bestätigte auch eine Meta-Analyse, dass Patienten mit generischen Präparaten eine ebenso gute Anfallskontrolle erzielen, wie mit den Originalprodukten selbst [6]: Untersucht wurden die Unterschiede der Anfallshäufigkeit bei Patienten, die entweder auf antiepileptische Originalpräparate oder auf ein jeweiliges Generikum eingestellt waren. In der Auswertung, in die sieben randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) eingeflossen sind, zeigte

sich kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krämpfen beim Originator oder beim Generikum (Odds Ratio 1,1; 95-prozentiges Vertrauensintervall 0,9, 1,2).

Topiramat-Generika, die in Österreich zugelassen und getestet wurden, verfügen über eine gleiche Wirksamkeit und Sicherheit wie die Originalprodukte und können somit verwendet werden. Eine Umstellung unter den üblichen Vorsichtsmaßnahmen wie sie für alle Generika vorgesehen sind, z.B. Information und Aufklärung des Patienten durch den verschreibenden Arzt, kann daher stattfinden.

Referenzen:

1. American Medical Association, Featured Report: Generic Drugs (A-02), June 2002 AMA Annual Meeting.
2. Henney JE. (1999) Review of Generic Bioequivalence Studies from the Food and Drug Administration. JAMA. 282:1995.
3. P E. Nwakama (2005), Generic Drug Products Demonstrate Small Differences in Bioavailability Relative to Brand Name Counterparts: Review of Approved ANDAs, FDA
4. Davit BM et al., Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the FDA, Ann Pharmacother. 2009 Oct; 43(10):1583-97
5. Gagne JJ et al., Refilling and Switching of Antiepileptic Drugs and Seizure-Related Events, Clin Pharmacol Ther. 2010 Sep;88(3):347-53.
6. Kesselheim AS et al., Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis, Drugs. 2010 Mar 26;70(5):605-21.

Amyotrophe Lateralsklerose und Rilutek

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine Form einer Motoneuronenerkrankung und tritt sehr selten auf. Das einzige zur Behandlung zugelassene Medikament ist Riluzol (Rilutek), das in einer Dosierung von 2 x 50 mg täglich eingenommen wird. In klinischen Studien konnte ein lebensverlängernder Effekt von durchschnittlich 3 Monaten, von 11,8 auf 14,8 Monate, gezeigt werden (1). Für zahlreiche andere untersuchte Substanzen (Gabapentin, Glatiramer, Interferon beta, Lamotrigin, Pentoxifyllin, Topiramate,...) konnte in dieser Indikation keine klinische Wirksamkeit belegt werden (2). Diese Substanzen sollten daher auch nicht zur Therapie der ALS eingesetzt werden.

Die Herausforderung bei einer so seltenen Erkrankung, die einige hundert Patienten in ganz Österrei-

ch betrifft, ist, dass die Diagnose rechtzeitig gestellt wird und die Patienten entsprechend behandelt werden.

Die Versorgungsanalyse hat ergeben, dass die am häufigsten verordneten Medikamente für ALS-Patienten neben Rilutek Antidepressiva, PPI, Antibiotika, NSAR, ACE-I/ARB, Analgetika, Laxanzien und Antipsychotika sind. Die Krankenhausdaten weisen zusätzlich zu den 699 Patienten, die im Zeitraum 2008 bis Juni 2012 Rilutek erhalten haben, weitere 280 Patienten mit der Hauptdiagnose G12.2 (= Motoneuronenerkrankung, ALS) aus, die nicht Rilutek erhalten haben. Auf Grund der bescheidenen Wirksamkeit („modestly effective“) (2) könnte individuell auch eine alleinige symptomatische Therapie bevorzugt werden.

Vergleich publizierter Daten zur Realversorgung aus den Abrechnungsdaten von 9 Gebietskrankenkassen im Analysezeitraum 2008 – 2011

(Streubereich bei den GKKs)

jährliche Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner	
Studien 1,3,4,5,7: 1,4 bis 2,2	Abrechnungsdaten: 1,7 (1,3 bis 2,8)

Alter bei Therapiebeginn	
Studien 4,6,7: 57 bis 66 Jahre	Abrechnungsdaten: 64,5 Jahre (62,5 bis 67,5)

Frauenanteil	
Studien 3,4,6: 38 % bis 41 %	Abrechnungsdaten: 47 % (41 % bis 58 %)

Einjahresüberlebensrate	
Studien 1,6: 58 % bis 74 %	Abrechnungsdaten: 68 % (57 % bis 85 %)



Gute Übereinstimmung zwischen Theorie und Realversorgung

Diskussion

Die Daten der Realversorgung mit Rilutek zeigen eine sehr hohe Übereinstimmung mit den publizierten Daten klinischer Studien in den Parametern Inzidenz, Altersstruktur und Einjahresmortalität. Daraus kann eine hohe Versorgungsqualität im niedergelassenen Bereich für diese sehr seltene Erkrankung abgeleitet werden.

Riluzol hat auch eine generische Zulassung. Da die Generika mit Oktober 2012 noch nicht im Warenverzeichnis gelistet sind, steht deren Verfügbarkeit noch an.

- 2 Mitchell JD, Borasio GD: Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2007;369(9578):2031-41
- 3 Ragonese P et al: Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Sicily: A population based study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012;13(3):284-7
- 4 Traynor BJ et al: Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: a population-based study. *Neurology* 1999;52(3):504-9
- 5 NICE: Guidance on the Use of Riluzole (Rilutek) for the Treatment of Motor Neurone Disease. Technology Appraisal Guidance No. 20; 2001 http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/RILUZOLE_full_guidance.pdf (Zugriff am 24.10.2012)
- 6 Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V: A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 1994;330(9):585-91 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199403033300901> (Zugriff am 24.10.2012)
- 7 Logroscino G et al: Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Apr;81(4):385-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2850819/pdf/nihms184690.pdf> (Zugriff am 24.10.2012)

Literatur

- 1 Miller RG, Mitchell JD, Moore DH: Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3 <http://online-library.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001447.pub3/pdf> (Zugriff am 24.10.2012)

