

im blickpunkt

INFORMATION FÜR VERTRAGSPARTNER



„BIOLOGICALS“ UND „BIOSIMILARS“: TEIL 2 - REGULATORISCHE ANFORDERUNGEN AN BIOLOGIKA/BIOSIMILARS

B  K

Burgenländische
Gebietskrankenkasse

Inhalt

„Biologicals“ und „Biosimilars“: Teil 2	Seite 3
Kognitionseinschränkungen durch Pharmaka im Alter	Seite 7
Antipsychotika bei älteren Patienten	Seite 9
Farmacia popular	Seite 12

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 Beate Horvath
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, BGKK und Karin-Christina Ruprecht
Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Genehmigung der BGKK gestattet

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren!

Wird 2015 das Jahr der Biologika und Biosimilars? In den letzten Jahren wurden pro Jahr ca. 1.000 Patienten mit Hepatitis C therapiert. Der Medikamentenaufwand für deren antivirale Therapie belief sich auf ca. € 15 Mio. Mit den neuen therapeutischen Möglichkeiten, die mit höheren Responderraten, besserer Verträglichkeit und höheren Medikamentenpreisen verbunden sind, könnten 2015 ev. auch 1.500 oder gar 3.000 Patienten therapiert werden. Bei Therapiekosten von ca. € 100.000 pro Patient stehen europaweit die Gesundheitssysteme vor der Fragestellung, wie sie diesen sprunghaften Kostenanstieg bewältigen sollen. Eine Medikamentengruppe mit einem Kostenanstieg von über € 100 Mio. innerhalb eines Jahres hat es im österreichischen Gesundheitssystem in dieser Größenordnung noch nie gegeben. Mehrere Ansätze gibt es, die Finanzierung innovativer höchstpreisiger Therapieoptionen zu ermöglichen:

- Infliximab und Insulin glargin haben bereits eine Zulassung als Biosimilar; deren Markteintritt in Österreich und bevorzugte Verordnung könnte das Budget um einen zweistelligen Millionenbetrag entlasten. Bei weiteren Biosimilars läuft das Zulassungsverfahren bei der EMA bereits seit dem Vorjahr und sollte heuer abgeschlossen werden.
- Die Verknüpfung des Ökotools mit dem status quo der Verordnungen weist ein mögliches Effizienzsteigerungspotenzial von jährlich ca. € 170 Mio. aus. Müssen wir wirklich 10 Jahre nach Patentablauf und Verfügbarkeit von einem Dutzend generischer Anbieter den doppelten Preis für ehemalige Innovatorpräparate bezahlen? Vielleicht bringt 2015 eine sprunghafte Entwicklung in anderen Bereichen, die Polypharmakotherapie mit über 10 oder gar über 15 Medikamenten, die sich auf 20 oder gar 30 tägliche Einzelgaben verteilen, nimmt drastisch ab, oder die Medikamente mit fraglicher Wirksamkeit, die in vielen Gesundheitssystemen von den Krankenkassen gar nicht finanziert werden, werden deutlich seltener rezeptiert.

Eine Vorgabe gibt es jedenfalls für 2015: Die Patienten sollen eine herzeigbare Nutzensteigerung erfahren.

Freundliche Grüße

DI Berthold Reichardt
Behandlungsökonomie

„BIOLOGICALS“ UND „BIOSIMILARS“:

TEIL 2 - REGULATORISCHE ANFORDERUNGEN AN BIOLOGIKA/BIOSIMILARS

Warum hat sich die zulassende Behörde in Europa (die „European Medicines Agency“, EMA) relativ viel Zeit gelassen, eine angemessene Vorgangsweise für die Nachfolgeprodukte nach Auslaufen der Patente für die ersten Biotech-Produkte zu entwickeln?

Der Prozess verlangte eine rigoros andere Vorgehensweise als bei den kleinen chemischen Substanzen, von denen die als „Generika“ bekannten Kopien herstellbar sind: Diese können mit physikochemischen Methoden exakt charakterisiert werden und dadurch kann sichergestellt werden, dass es sich um eine 1:1 Kopie handelt. Bei den Nachfolgepräparaten von biologischen Arzneimitteln verhält es sich grundlegend anders: Aufgrund gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnisse handelt es sich nämlich nicht um einfache Kopien der Originalprodukte. Daher wurde auch der Begriff der „Biosimilars“ kreiert. Dadurch soll die Ähnlichkeit zwischen beiden Produkten ausgedrückt werden und sinngemäß so viel Unterschied erkennen lassen, dass professionelle Anwender gewahr werden, hier ein unterschiedliches Produkt, das aber dem ursprünglich entwickelten Original sehr nahe kommt und in seiner Aminosäuresequenz gleich ist, in Händen zu halten. Der Unterschied kommt lediglich durch die Herstellung in biologischem Zellmaterial zustande (siehe Teil 1 dieser Artikelserie). Daher wurde bewusst eine Abgrenzung von den herkömmlichen Arzneimitteln vorgenommen und nicht ein Begriff wie zum Beispiel Biogenerika gewählt (in den USA wird der Status des Nachfolgeproduktes sogar in der Klassenbezeichnung ausgedrückt: „Follow-on biological“). Daher auch das Erlassen von gezielten Richtlinien im Frühjahr 2006 für vier Hauptgruppen von „Biosimilars“, nämlich für Wachstumshormon, Insulin, Erythropoietine und Granulozyten-Koloniestimulierende Faktoren¹ – neben einer übergeordneten Richtlinie, die sich mit den allgemeinen Regeln beschäftigt. Wenn auch nicht überaus stringent formuliert, offerieren diese Richtlinien doch zusammen ein regulatorisches Rahmenwerk, das einen Standard für die Sicherheit der Patienten im europäischen Raum setzen sollte: So wird den pharmazeutischen Unternehmen vorgeschrieben, pharmakokinetische sowie pharmakodynamische Untersuchungen durchzuführen, ein Wirksamkeitsnachweis muss im Sinne der Bioäqui-

valenz des „Biosimilars“ mit der Originalsubstanz durchgeführt werden und eine Erhebung von Verträglichkeitsdaten über einen Einjahreszeitraum ist obligatorisch. Genauso wie für Originalsubstanzen sind für „Biosimilars“ Pharmakovigilanzpläne zu entwickeln.

Mittlerweile sind auch seit ein paar Jahren die ersten „Biosimilars“ zugelassen und manche auch bereits auf dem Markt, die ersten Erfahrungen werden gesammelt: hierzu zählen Somatotropin, Erythropoietine und Granulozyten-Koloniestimulierende Faktoren-„Biosimilars“.

Wenn man nun die Unterschiede zwischen Generika und Biosimilars heranzieht, so sieht man, dass eben nur ein chemisch identes Produkt idente Effekte auszulösen vermag:

Bei gleicher Pharmakokinetik muss der identische Wirkstoff gleiche pharmakodynamische Effekte erzeugen. Daher ist es einleuchtend, wenn ein Generikum lediglich die pharmazeutischen Qualitätskriterien erfüllen muss, um die sogenannte „comparability exercise“ zu bestehen. Die Zulassung von Biosimilars beruht, wie schon weiter oben erwähnt, auf einer genauen präklinischen Charakterisierung und einem Programm von randomisierten klinischen Studien – neben der Dokumentation der pharmazeutischen Qualität. Nachdem ein Biosimilar aber in jedem Fall nur ähnlich dem Originalprodukt ist, ist diese Vorgehensweise der genaueren Testung im Vergleich zum Originalprodukt notwendig. Dadurch wird gesichert, dass sich die Effekte, die beide Produkte auslösen, in einem vorgefassten Rahmen bewegen. Wenn dieser durch das Biosimilar getroffen wird, ist gewährleistet, dass das neue Produkt für die gleichen Indikationen zugelassen werden kann wie das Original.

Nun kann man noch zwischen verschiedenen biologischen Spielarten unterscheiden, den Non-Innovator-Biological, Biosimilar, Me-Too-Biological, Second-Generation Biological und Bio-Better (siehe Tabelle 1). Allerdings sollte man es mit diesen Spezialisierungsgraden nicht übertreiben, da es anfänglich für die Patientinnen und Patienten schon genügte, wenn sich die Gesundheitsprofessionisten mit dem Thema „Biologische Medikamente“ allgemein und vielleicht noch mit Biosimilars als Nachfolgeprodukten auseinandersetzen.

Tabelle 1 – vorgeschlagene Nomenklatur für Biologicals (modifiziert nach Weise et al., 2011)

Bezeichnung	Definition	Implikationen
<i>Non-Innovator Biological</i>	Biological, das im Rahmen seines Entwicklungsprogramms nicht rigoros mit einem zugelassenen Referenzprodukt verglichen worden ist und daher in Europa keine Zulassung erlangen kann.	Die Daten zur Vergleichbarkeit genügen den Kriterien der Biosimilarität nicht, daher ist eine Extrapolation auf verschiedene Indikationsgebiete nicht möglich und die Austauschbarkeit nicht gewährleistet.
<i>Biosimilar</i>	Kopie eines bereits zugelassenen Biological, das dank vorgeschriebener extensiver präklinischer und klinischer Vergleichsstudien die entsprechenden Kriterien der physikochemischen und pharmakologischen Ähnlichkeit und der klinisch-therapeutischen Ähnlichkeit erfüllt	Die Ähnlichkeit ist präklinisch extensiv dokumentiert und an der sensitivsten Population klinisch geprüft worden, daher ist eine Extrapolation auf andere Populationen von Patientinnen/-en gerechtfertigt.
<i>Me-Too - Biological</i>	Biological, das im Rahmen eines vollständigen Entwicklungsprogramms ("stand alone application") charakterisiert worden ist.	In der Regel liegt ein kompletter zulassungsrelevanter Datensatz für die wesentlichen Indikationsgebiete vor, der auch den Vergleich mit einem Referenzpräparat ermöglicht, Extrapolationen sind nicht notwendig.
<i>Second Generation Biological</i> <i>Biobetter</i>	Biological mit einer gezielt eingeführten Modifikation, die zu verbesserten Eigenschaften führen soll/kann.	Ergebnis eines vollständigen Entwicklungsprogramms ("stand alone application") mit entsprechenden klinischen Daten für jede zugelassene Indikation; setzt zusätzlich den Nachweis eines substanziellen, klinisch-relevanten Vorteils voraus.

Aber nicht nur auf dem Gebiet der Biosimilars zu den in den initialen EMA-Richtlinien angesprochenen biologischen Arzneimitteln ist viel Bewegung zu vermelden, auch bei den monoklonalen Antikörpern ist eine genaue Betrachtung durch den Ablauf des Patentschutzes notwendig. Die Biosimilars von monoklonalen Antikörpern stellen naturgemäß eine große Herausforderung dar, da sie um ungefähr einen Faktor zehn größer als die bislang auf dem Markt befindlichen Biosimilars sind. Nicht

nur die Komplexität dieser Gruppe steigt dadurch sehr an, auch das Risiko einer allergischen Reaktion kann natürlich zunehmen. Daher wurde für die monoklonalen Antikörper von der EMA eine eigene Richtlinie verfasst³. Dabei wird im Gegensatz zu den vorherigen Richtlinien ein Stufenprozess der pharmakologischen Charakterisierung verfolgt, in dem zunächst in experimentellen Studien die neuen Antikörper in ihrer Affinität zur Zielstruktur im Vergleich zum Referenz-Antikörper verglichen



Biosimilar = klinische Studien + Referenzierung

werden sollen und gegenüber den humanen Isoformen der drei wichtigen Fc γ Rezeptoren (Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII) sowie den für die Pharmakokinetik relevanten neonatalen Fc Rezeptor (FcRn) und zu Komplement (C1q) bestimmt werden. Diese ‚*in vitro*‘-Untersuchungen müssen unter Umständen auch noch durch ‚*in vivo*‘-tierexperimentelle Studien unterstützt werden, da es möglich ist, dass nicht alle Wirkqualitäten ausreichend erfasst werden: Letztlich geht es dabei nur um das Erreichen eines Zieles, nämlich pharmakodynamische wie auch pharmakokinetische Unterschiede zwischen Original und Biosimilar aufzudecken. Und besonders die Pharmakokinetik ist es auch, auf die später im klinischen Prüfprogramm ausreichend Bedacht genommen werden muss. Insbesondere bei biosimilaren monoklonalen Antikörpern ist dies ein besonders wichtiges Kriterium, da die Bindung an FcRn, auch als ‚Brambell-Rezeptor‘ bekannt, wichtige pharmakokinetische Folgen hinsichtlich einer erhöhten Ausscheidung zeigen kann. Daher werden diese klinischen Studien auch an gesunden Probanden und Probandinnen durchgeführt, da die Variabilität in einer Patientenkohorte größer ist – unter anderem auch aufgrund von Co-Medikation und anderen Begleiterkrankungen. Und dies bedingt

weilers, dass auch bei der Testung in einer Kohorte mit Erkrankung auf eine möglichst homogene Zusammensetzung geachtet werden muss. Nichtsdestotrotz verhalten sich die Bioäquivalenzkriterien für die Pharmakokinetik gleich wie bei Generika; so muss auch bei einmaliger Gabe der 90%-ige Vertrauensbereich von $AUC_{0-\infty}$ innerhalb von 80–125 % des Mittelwertes des Referenzproduktes liegen. Zu guter Letzt wäre es natürlich auch der Wunsch der EMA, dass eine pharmakodynamische Studie durchgeführt würde, wobei ermöglicht werden sollte, die Vergleichbarkeit von Original und Biosimilar anhand einer Dosiswirkungskurve abzuschätzen. Jedoch – und dies wurde auch in der 2012 veröffentlichten EMA-Richtlinie konzediert, ist dies nicht in jedem Fall möglich.

Die Einführung von „Biosimilars“ wurde allerdings in den Kreisen der Generika-herstellenden pharmazeutischen Industrie mit Nachdruck verfolgt: Der Markt für traditionelle Arzneimittel stagniert, attraktive Wachstumsraten werden im Biotechnologiesektor gesucht, und hier insbesondere auf dem Gebiet der „Biosimilars“. Es kommt daher nicht von ungefähr, dass der Markt die Einführung von mehr und mehr „Biosimilars“ erlebt und auch noch erwar-

ten darf. In Frankreich wurde auf die Einführung der „Biosimilars“ sehr sensibel reagiert, mit Folgen für Gesamt Europa: In diesem Land ist die Austauschbarkeit der herkömmlichen Arzneimittel - im Sinne der „Aut idem“-Regelung als durch den Apotheker durchzuführende Substitution von Originalprodukten und Generika - flächendeckend eingeführt: Der Arzt verschreibt dem Patienten den Wirkstoff, der bei der Erkrankung für Abhilfe sorgen soll - und der Apotheker gibt das Medikament aus, das durch den Marktpreis diktiert wird – es muss jedenfalls das günstigste Präparat sein. Eine solche „Autosubstitution“ heizt die Preisschlacht und auch die Gemüter an, insbesondere wenn es um biologische Arzneimittel geht, wo eine gefahrlose Substitution in der Hand eines dafür qualifizierten Professionisten liegen muss, wie auch von der europäischen Arzneimittelbehörde empfohlen. Die französische nephrologische Gesellschaft hat sich mit einem Positionspapier klar deklariert und aufgrund möglicher Gefahren bei dem „Switch“ auf ein „Biosimilar“ oder ein anderes biologisches Arzneimittel der Autosubstitution im Biotechnologiesektor eine klare Absage erteilt. Diesen Überlegungen hat die französische Regierung insofern Rechnung getragen, dass sie diese Richtlinie in den Gesetzesrang erhoben hat und damit wesentlich zur Patientensicherheit beigetragen hat: der Arzt muss entscheiden, wann und auf welches Produkt umgestellt wird.

Natürlich wird diese Situation zu neuen Herausforderungen für die professionellen Anwender führen. Welches Pharmakon soll der Anwender auswählen, das Originalprodukt oder das „Biosimilar“? Hilfestellung zu dieser komplexen Frage sind gerade in verschiedenen Mitgliedsländern der Europäischen Union in Bearbeitung; es werden Entscheidungsrichtlinien erstellt, um hier Unterstützung zu gewährleisten: Checklisten zur vertieften Information über biologische Arzneimittel sind bereits vorhanden oder noch in Entwicklung, damit die Anwender die Möglichkeit erhalten, sich über die Qualität, Erfahrungen und Möglichkeiten der einzelnen biologischen Arzneimittel und den „Biosimilars“ eine eigene Meinung zu bilden.

Selbstverständlich ist aber wichtig, dass als wesentliche Entscheidungsgrundlage das zentrale Verfahren dienen kann und soll, das die EMA für

die Zulassung von Biosimilars durchgeführt hat. Dadurch wird gewährleistet, dass diese neuartige Behandlungsform einem standardisierten Bewertungsformat unterliegt und daher auch der breiten Behandlung zugeführt werden kann. Es ist aber wichtig, dass durch den Verlust der Patenthoheit die Innovationsschraube gedreht wird, wodurch die Forschung gefördert wird und somit durch Neuentwicklungen die Behandlungsmöglichkeiten weiter verbessert werden.

Quelle

- 1 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c
- 2 Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Thorpe R, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK: Biosimilars – why terminology matters. *Nat Biotechnol*, 2011; 29(8):690–693
- 3 Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf, Zugriff am 5.12.2014

Harald H. Sitte

Medizinische Universität Wien,
Pharmakologisches Institut,
Zentrum für Physiologie und Pharmakologie,
Währingerstr. 13a, A-1090 Wien, Österreich
Tel.: +43-1-40160/31323
Email: harald.sitte@meduniwien.ac.at

Kognitionseinschränkungen durch Pharmaka im Alter

Kognitionseinschränkungen sind im Alter nicht immer die Folgen einer irreversiblen organischen Demenz. Sie können auch durch zahlreiche andere v.a. funktionelle und daher weitgehend reversible Beeinträchtigungen ausgelöst werden – oder auch bereits bestehende Defizite verstärken.

Die Dehydratation im Alter, sei es durch unzureichende Flüssigkeitszufuhr oder im Rahmen von Durchfallserkrankungen mit dem Risiko von Elektrolytverschiebungen ist ein bekannter Auslöser derartiger Einschränkungen, die sich bis zur Entwicklung deliranter Zustandsbilder reichen können. Es sind v.a. aber Arzneimittel, die beim geriatrischen Patienten mit meist multimeditierten Komorbiditäten reversible, kognitive Störungen auslösen können. Die Beeinträchtigungen reichen von milden Kognitionseinschränkungen („drug induced dementia“) bis hin zum Delir mit zusätzlichen Bewusstseins- und Wahrnehmungsstörungen. Eine durch Arzneimittel ausgelöste leichtere Symptomatik ist vor allem in der niedergelassenen Betreuung älterer Patienten von Bedeutung. Ein medikationsinduziertes Delir tritt vornehmlich unter stationären Bedingungen insbesondere postoperativ bei prädisponierenden Faktoren wie Elektrolytentgleisungen, Infektionen, febrilen Zuständen oder Traumata auf.

Störungen der Blut-Hirnschranke, z.B. bei Demenzen oder nach einem cerebralen Insultereignis erleichtern das Eindringen von Medikamenten mit kognitionsreduzierendem Potential. Die Acetylcholinreserve ist bei Demenz vermindert, dadurch sind mögliche anticholinerge Medikamenteneffekte (Nebenwirkungen) stärker ausgeprägt.

HAUPTURSACHEN FÜR KOGNITIONSEINSCHRÄNKUNGEN

- Veränderungen im ZNS
z.B. durch Demenz, durch cerebrales Insultereignis
- Polypharmazie
- Veränderungen von Gesamtkörperwasser und Muskelmasse
- Funktionseinschränkungen von Leber und Niere
Das anticholinerge Potential von Arzneimitteln be-

einflusst das Gleichgewicht zwischen muscarinergem System (muscarinerge Acetylcholinrezeptoren) und anderen (z.B. dopaminergen) Neurotransmittersystemen und damit Bewusstsein und Kognition. Die anticholinerge kognitionseinschränkende und gegebenenfalls delirogene Wirkung von Arzneimitteln setzt neben der anticholinergen Serumaktivität der Substanz in vitro auch die ZNS-Gängigkeit voraus, wie das v.a. für Psychopharmaka und andere neuroaktive Pharmaka gilt, die die Überwindung der Blut-Hirnschranke als Wirkungsvoraussetzung haben. Die Erstellung von vorhersehbaren Korrelationen zwischen anticholinergem Serumaktivität, Beeinflussung anderer Neurotransmittersysteme und zentralnervöser Potenz ist im Einzelfall allerdings schwierig.

Zu kognitionseinschränkenden bzw. potentiell delirogenen **psychotropen „Hochrisikosubstanzen“** zählen neben Benzodiazepinen (insbesondere nach nicht ausschleichendem Absetzen) auch Opioide und typische Neuroleptika (wie z.B. Amitriptylin), v.a. dann, wenn sie in Kombination verordnet sind. Diese Substanzen sind daher – nicht verwunderlich – häufig auf Negativlisten für Arzneimittel zu finden (z.B. PIM-Liste oder PRISCUS-Liste) und gelten im höheren Lebensalter als besonders „unverträglich“ bzw. sollten daher nicht oder nur nach sorgfältiger Risikoabwägung verordnet werden.

Zu den kognitionseinschränkenden, potentiell delirogenen Psychopharma mit anticholinergem Potential zählen – vor allem bei Kombinationen - neben Benzodiazepinen und Opioiden Amitriptylin, Doxepin, Clozapin mit hoher, Nortryptilin, Paroxetin, Chlorpromazin und Olanzapin mit mittlerer Potenz. Für Citalopram, Fluoxetin, Mirtazepin und Quetiapin wird das Potential als niedrig bewertet.

Aber auch **nichtpsychotrope peripher wirksame Substanzen** können über ihre anticholinergen Effekte oder andere Neurotransmittersysteme kognitive Defizite hervorrufen. Dazu zählen mit unterschiedlicher Potenz Substanzen wie Tolterodin, Oxybutynin, β -Lactamantibiotika, systemisch verabreichte Corticosteroide in hoher Dosierung, Histamin 1- und 2-Antagonisten (z.B. Diphenhydramin mit mittlerer, Ranitidin mit geringer Potenz), aber auch Fluorchinolone und Theophyllin.

Risikoreduktion für kognitionseinschränkende Pharmaka mit anticholinergem Potential

Als Beispiel der Risikoreduktion für Patienten in höherem Alter ist die Verwendung von PPI statt Histamin 2-Antagonisten (oder noch besser: kritische Indikationsstellung für häufig nicht nachvollziehbare „Magenschutztherapie“), der Ersatz trizyklischer Antidepressiva durch „neuere“ selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Ersatz von typischen Neuroleptika wie Chlorpromazin oder Clozapin durch Atypika wie Risperidon zu nennen.

Eine der **stärksten Risikofaktoren für Kognitionseinschränkungen** bis hin zum medikationsinduzierten Delir ist allerdings die **Polypharmazie im Alter** an sich, wobei v.a. bei betagten Menschen durch einen Mix aus psychotropen Substanzen (z.B. Benzodiazepine, Opioide, trizyklische Antidepressi-

va, typische Neuroleptika evtl. in Kombination mit peripher wirksamen Pharmaka) dieses Risiko um ein Vielfaches erhöht wird. Polypharmazie mit psychotropen Substanzen kann zu einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Demenzsymptomatik unabhängig vom natürlichen Verlauf führen, eine psychotrope Medikation ist daher hier besonders kritisch zu hinterfragen.

Gerade beim geriatrischen Patienten ist bei geplanter Verordnung potentiell kognitionseinschränkender Psychopharmaka eine besonders kritische Abschätzung zu treffen, wobei als zentrale Fragen der Patientennutzen und die Medikationssicherheit im Vordergrund stehen.

Dr. Norbert Muß
Facharzt für Innere Medizin (Kardiologie)



individueller Patientennutzen steht im Vordergrund

Antipsychotika bei älteren Patienten

Eine Analyse aus den Abrechnungsdaten der österreichischen Sozialversicherungsträger

Bei der Analyse der Arzneimittelentwicklung in Österreich fällt auf, dass seit dem Jahr 2000 die Verordnungszahlen für Medikamente aus dem ATC Code N (Nervensystem) deutlich stärker ansteigen als die übrigen Heilmittel. Innerhalb des ATC Codes N weisen wiederum die Antipsychotika eine auffallend starke Steigerung auf (Abb. 1).

Diese Steigerung ist zum Teil durch die Erweiterung der Einsatzgebiete der Antipsychotika bedingt, weiters durch die Einführung neuer Substanzen und Darreichungsformen, was schließlich eine bessere bzw. differenziertere Behandlung von Patienten mit schizophrenen Psychosen und affektiven Störungen ermöglicht.

Da aus der Literatur bekannt ist, dass die Verordnung von Antipsychotika im Rahmen einer dementiellen Entwicklung zu einer erhöhten medizinischen Komplikationsrate führt, erscheint eine Detailanalyse sinnvoll.

Die Verordnungsanalyse aus dem Jahr 2012 zeigt, dass ab einem Alter von 65 Jahren vorwiegend die atypischen Antipsychotika Risperidon (Generika/Risperdal®), Quetiapin (Generika/Seroquel®), Olanzapin (Generika/Zyprexa®) und das ältere, niederpotente Neuroleptikum Prothipendyl (Dominal®) verordnet werden (Tabelle 1 und Abb. 2).

Verordnungsentwicklung 2000-2012

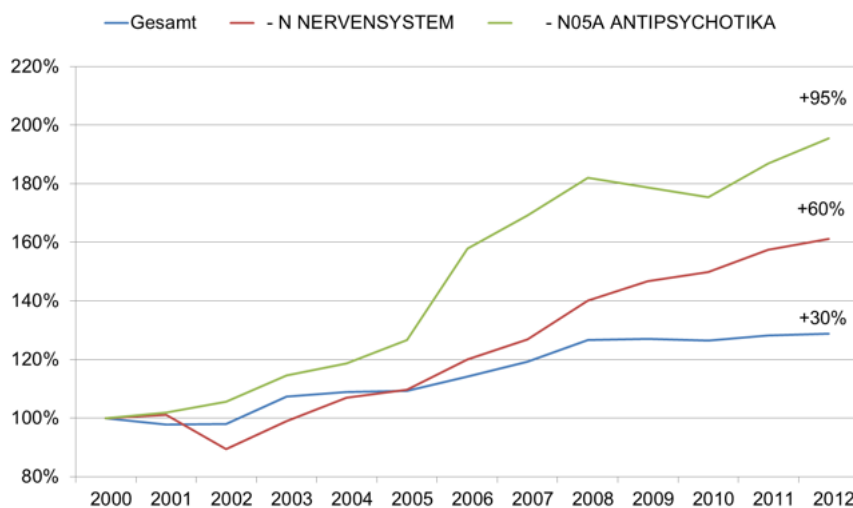


Abb. 1

Verordnungen pro 1000 AB Top 10 Antipsychotika

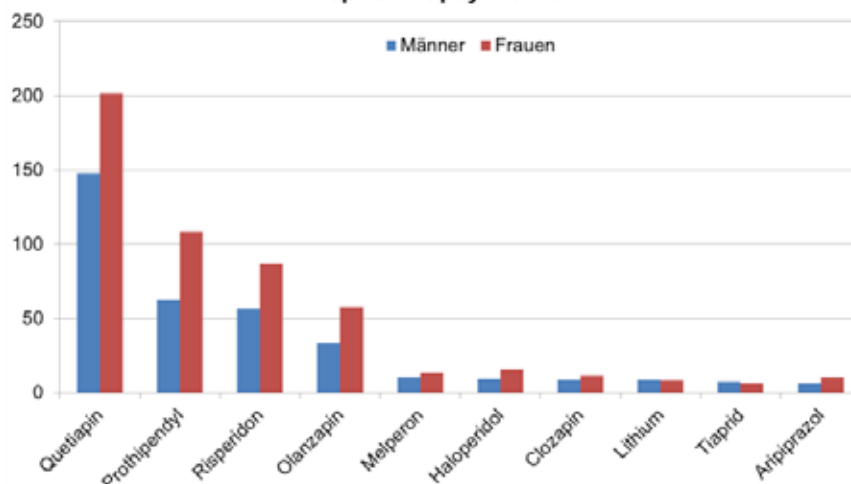


Abb. 2

VO pro 1000 AB, 2012, Top 10 (verordnungsstärkste), 65+			
ATC	Bezeichnung	Männer	Frauen
N05A	ANTIPSYCHOTIKA	371,2	549,3
N05AH04	Quetiapin	147,4	201,8
N05AX07	Prothipendyl	62,5	108,6
N05AX08	Risperidon	56,5	87,0
N05AH03	Olanzapin	33,4	57,6

ATC	Bezeichnung	Männer	Frauen
N05AD03	Melperon	10,5	13,4
N05AD01	Haloperidol	9,3	15,2
N05AH02	Clozapin	8,6	11,5
N05AN01	Lithium	8,5	7,9
N05AL03	Tiaprid	7,3	6,1
N05AX12	Aripiprazol	6,0	10,2

Tabelle 1

Untersucht man nun, wie viele Patienten im Alter über 60 Jahre im Zeitraum von 01.01.2011 bis 31.12.2012 gleichzeitig mit einem Antipsychotikum und einem Antidementivum (Cholinesterase-Hemmer oder Memantin) behandelt wurden, stellt man fest, dass von den 72.548 Patienten, die ein Antidementivum bekommen haben, 31.604 gleichzeitig ein Antipsychotikum erhielten (Tabelle 2).

**Antipsychotika und Antidementiva
Anteil an der Altersgruppe nach Geschlecht**

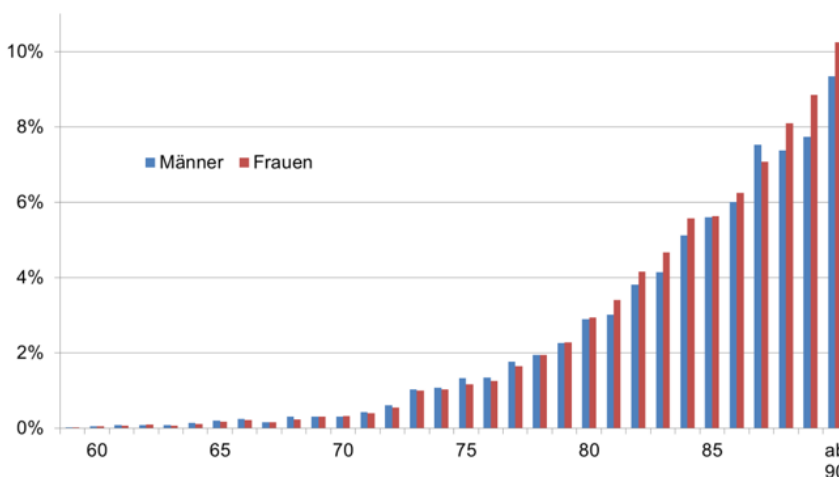


Abb. 4

Geschlecht	Antidementiva		davon auch Antipsychotika überlappend		
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anteil Basis
Frauen	47.954	66,1%	21.176	67,0%	44,2%
Männer	24.594	33,9%	10.428	33,0%	42,4%
Gesamt	72.548	100,0%	31.604	100,0%	43,6%

Tabelle 2

Aus der Tabelle 2 und der Abbildung 3 könnte zunächst der Schluss gezogen werden, dass Frauen wesentlich häufiger die Kombination eines Antidementivums mit einem Antipsychotikum bekommen. Aus Abbildung 4 ist aber ersichtlich, dass prozentual gesehen an der Anzahl der Versicherten gleich viele Frauen und Männer einer Altersgruppe diese Medikamentenkombination erhalten. Der zahlenmäßige Unterschied ist durch die epidemiologische Entwicklung (Kriegsgeneration, höhere Lebenserwartung der Frauen) zu erklären.

**Antipsychotika und Antidementiva
Anzahl an Patienten nach Alter und Geschlecht**

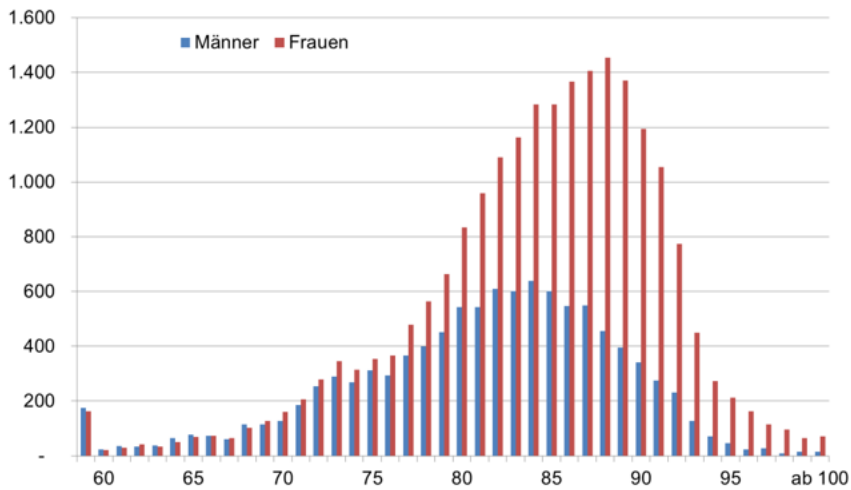


Abb. 3

Auffallend ist die fast lineare Zunahme der Kombinationstherapie ab der 1. Hälfte des 8. Lebensjahrzehnts. Mit ca. 73 Jahren bekommen ca. 1% der Frauen und Männer ein Antipsychotikum und ein Antidementivum gleichzeitig verordnet. Bei den über 90-Jährigen beträgt der Anteil bereits 10% (Abb. 4). Wenn man nun die Tagesdosen vergleicht, stellt man fest, dass die verfügbaren rezeptierten Tagesdosen für Antidementiva in etwa der empfohlenen Dosierung entsprechen. Die durchschnittliche Tagesdosis bei einer Behandlung mit einem Antipsychotikum liegt aber deutlich unter den Dosierungsempfehlungen für eine antipsychotische Behandlung. Dies könnte darauf hinweisen, dass Antipsychotika im Alter häufig bei einer anderen

als der zugelassenen Indikation eingesetzt werden, eventuell zur Sedierung der Patienten.

Ein Blick in die Fachinformationen der jeweiligen Hersteller zeigt, dass die Antipsychotika Olanzapin, Quetiapin und Risperidon zur Behandlung der Schizophrenie sowie zur Behandlung und Phasenprophylaxe der bipolaren Störung zugelassen sind. Nur Risperidon besitzt auch eine Zulassung zur Kurzzeitbehandlung von bis zu 6 Wochen bei anhaltender Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimerdemenz, die auf nicht pharmakologische Methoden nicht ansprechen und wenn ein Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung besteht. Die Risiken der Therapie mit Antipsychotika bei Demenzpatienten im Alter sind eindeutig belegt und die Hersteller weisen in ihren Fachinformationen auch darauf hin, dass bei Anwendung dieser Medikamente bei demenzassoziierten Psychosen und Verhaltensstörungen eine erhöhte Mortalität nachgewiesen ist, bzw. das Risiko für unerwünschte cerebrovaskuläre Ereignisse erhöht ist (je nach Präparat unterschiedlich, s. Fachinformation).

Trotzdem werden diese Medikamente bei Demenzpatienten großzügig eingesetzt. Vor allem, wie aus den Daten hervorgeht, der Wirkstoff Quetiapin, der nicht einmal eine Zulassung zur Behandlung von demenzassoziierten Psychosen und Verhaltensstörungen hat, und der Hersteller explizit darauf und auf die Risiken hinweist.

Im Sinne einer Verbesserung der Behandlungsqualität wäre von den Erstverordnern ein kritischerer Umgang mit dem Einsatz von Antipsychotika bei dementen Patienten mit Verhaltensstörungen zu fordern. Dabei gilt:

- Exakte Diagnostik, dabei Ausschluss physischer Ursachen und Zusammenhang mit anderen Medikamenten sowie strenge Indikationsstellung (letztendlich entscheidet die Selbst- und Fremdgefährdung über den Einsatz)
- Vor Beginn einer Antipsychotikatherapie müssen nicht-pharmakologische Therapiemaßnahmen (Milieuveränderung, Kommunikationsverbesserung, Angehörigenschulung, etc.) ausgeschöpft werden
- Ebenso Ausschöpfen medikamentöser Alternativen wie Antidementiva, Selektive Serotonin-

Wiederaufnahmehemmer, Antiepileptika wie Valproinsäure, Gabapentin

- Risperidon ist das Mittel der ersten Wahl; Olanzapin, Quetiapin, Aripiprazol und Clozapin sind unter Berücksichtigung spezifischer Nebenwirkungen und der Sicherheitskautele nur im Einzelfall als off-label Verschreibung zu erwägen
- Jede Antipsychotikatherapie bei dementen Patienten muss niedrig dosiert werden und engmaschig kontrolliert werden, dabei soll auch regelmäßig das Risikoprofil überprüft werden.
- Wenn möglich Dosisreduktion und Absetzversuch

„Farmácia popular“ – Brasiliens Konzept zur Finanzierung der medikamentösen Basisversorgung

Brasiliens Gesundheitssystem umfasst eine **staatliche Grundversorgung** der **Krankenbehandlung** seiner über 190 Millionen Einwohner, der Großteil aller Gesundheitsleistungen wird jedoch von Privat-, Betriebs-, Kommunalversicherungen, Stiftungen und als Eigenleistung der in Anspruch Nehmenden finanziert. Brasilien wendet an **Gesundheitsausgaben** ca. 9 % seines BIP (im Vergleich Österreich 11 %) auf, der staatliche Jahresaufwand an Gesundheitskosten beträgt pro Einwohner 466.– US\$ (in Österreich 3783.– US\$!) laut statistischem Jahresbericht 2013 der WHO.

Um im extramuralen Bereich die **medikamentöse Basis- und Dauerversorgung** auch allen nicht entsprechend Versicherten zu gewährleisten, wurde 2004 von der brasilianischen Bundesregierung das Konzept „**Farmácia popular**“ (auf Deutsch „Volksapotheke“) erstellt und gesetzlich verordnet nach dem Motto „**saúde não tem preço**“ („Gesundheit kostet nichts“).

Mit „**Farmácia popular**“ übernimmt das staatliche Gesundheitssystem **90–100 % der Kosten einer ausgewählten Liste** von Medikamenten und Bedarfsmitteln (z.B. Inkontinenzversorgung, Präservative), so dass dem Patienten kein oder nur ein geringer Restbetrag verbleibt. Umgesetzt wird dieses Konzept von der Stiftung „**Fundação Oswaldo Cruz**“ (FIOCRUZ), die bestimmte Apotheken, Drogerien und andere Verkaufsstellen zur Ausgabe dieser Medikamente ermächtigt. Um diese Begünstigung zu erlangen, müssen sich Patienten zentral registrieren lassen und eine ärztliche Medikamentenverschreibung in den genannten Verkaufsstellen vorweisen.

Die **Medikamentenliste** umfasst derzeit **112 Präparate** und wird laufend ergänzt und aktualisiert. Die Substanzen sind häufig verordnete Arznei-

mittel wie Analgetika, Antiinfektiva, Neurologika, Psychopharmaka, Dermatologika, Gynäkologika und Kontrazeptiva, sowie dauerhaft verordnete Medikamente gegen die „brasilianischen Volkskrankheiten“ Hypertonie (33 Millionen Kranke) und Diabetes mellitus (7,5 Millionen Kranke), die zum Großteil sogar gratis abgegeben werden.

In der Liste sind lediglich Wirkstoffe mit Dosierung und Verabreichungsform angeführt, etwaige Namen von Herstellern und Vertreibern werden nicht veröffentlicht.

Die vollständige Liste der „Farmácia popular“ ist unter www.farmaciapopular.net (letzter Aufruf: 12.6.2014) abrufbar, die entsprechenden behördlichen Informationen unter www.saude.gov.br (letzter Aufruf 12.6.2014 – beide nur Portugiesisch!).

Der VP (Verkaufspreis) bezieht sich auf die vom Patienten zu leistende Zuzahlung (pro Tablette, Fläschchen, Tube, Ampulle etc.).

Der Umrechnungskurs betrug am 12.6.2014
1 EUR = 3,01 Reais (R\$)

Gratis werden **folgende Präparate** gegen Verordnung abgegeben:

- Atenolol, Captopril, Enalapril, Oseltamivir, Furosemid, Glibenclamid, Hydrochlorothiazid, Losartan, Metformin, Methyldopa, Nifedipin, Propranolol, Verapamil.



Auszug aus der offiziellen Liste:

Substanz	Dosierung	Darreichungsform	VP (R\$)
Aciclovir	200 mg	Tablette	0,28
ASS	500 mg	Tablette	0,035
ASS	100 mg	Tablette	0,03
Albendazol	400 mg	Kautablette	0,56
Alendronsäure	70 mg	Tablette	0,37
Allopurinol	100 mg	Tablette	0,08
Amiodaron	200 mg	Tablette	0,2
Amitriptylin	25 mg	Tablette	0,22
Amoxicillin	500 mg	Kapsel	0,19
Amoxicillin	250mg/5ml Tropfen	Fläschchen 60ml	1,96
Azithromycin	500 mg	Tablette	2,64
Benzyl-Penicillin	1,2 Mio IE	Ampulle	1,5
Benzocain		Brechampulle	1,5
Benzylbenzoat	200mg/ml Emulsion	Fläschchen 100ml	1,4
Biperiden	2 mg	Tablette	0,073
Butylscopolamin	10 mg/ml	Tropfen	3,9
Carbamazepin	200 mg	Tablette	0,13
Carbidopa+Levodopa	25mg+250mg	Tablette	0,48
Cefalexin	500 mg	Kapsel	0,4
Cefalexin	250mg/5ml Susp. oral	Fläschchen 60 ml	4,96
Ketoconazol	200 mg	Tablette	0,23
Folsäure	5 mg	Tablette	0,054
Ciprofloxacin	500 mg	Tablette	0,38
Clonazepam	2 mg	Tablette	0,06
KCl	60 mg/ml	Fläschchen 100ml	1,88
NaCl 0,9%	9mg/ml Nasentropfen		0,95
Chlorpromazin	25mg	Tablette	0,1
Dexamethason	0,1% Creme	Tube	1
Dexchlorphenamin	0,4mg/ml Tropfen	Fläschchen 120ml	2,07

Substanz	Dosierung	Darreichungsform	VP (R\$)
Medroxyprogesteron	150mg/ml	Ampulle	1,24
Diazepam	5 mg	Tablette	0,04
Digoxin	0,25 mg	Tablette	0,06
Doxycyclin	100 mg	Tablette	0,38
Norethisteron+Estradiol	50mg+5mg	1 ml Ampulle	1,13
Erythromycin	500 mg	Kapseln	0,54
Ethinylestradiol+Lev.gestrel	0,03mg+0,15mg	Kapseln	0,42
Phenytoin	100 mg	Tablette	0,1
Phenobarbital	100 mg	Tablette	0,06
Fluconazol	100 mg	Kapsel	0,95
Fluoxetin	20 mg	Tablette	0,06
Haloperidol	1 mg	Tablette	0,08
Haloperidol	2 mg/ml Tropfen	Fläschchen 20 ml	1,94
Ibuprofen	300 mg	Tablette	0,16
Levonorgestrel	0,75 mg	Tablette	3,47
Loratadin	10 mg	Tablette	0,05
Mebendazol	100mg/5ml Tropfen	Fläschchen 30 ml	1,1
Metoclopramid	4mg/ml Tropfen	Fläschchen 10 ml	0,75
Metronidazol	250 mg	Tablette	0,1
Metronidazol	5% Vaginalcreme	50g Tube	2,15
Miconazol	2% Lösung	Fläschchen 30ml	1,86
ISMN	20 mg	Tablette	0,1
Neomycin+Bacitracin	5mg+250µg/ g Salbe	10g Tube	1,35
Nystatin	25.000 IE Vaginalcreme	60g Tube	2,28
Norethisteron	0,35 mg	Tablette	0,5
Omeprazol	20 mg	Kapsel	0,23
Paracetamol	500 mg	Tablette	0,09
Paracetamol	100mg/ml Tropfen	Fläschchen 15ml	1
Prednisolon	20 mg	Tablette	0,18
Prednisolon	5 mg	Tablette	0,08
Ranitidin	150 mg	Tablette	0,12

Substanz	Dosierung	Darreichungsform	VP (R\$)
Salbutamol	2 mg	Lutschtablette	0,04
Salbutamol	2mg/5ml Inhal.lösung	Fläschchen 125ml	1,2
Simvastatin	20 mg	Tablette	0,38
Sulf.metoxazol+Trimetoprim	400mg+80mg	Tablette	0,08
Sulfasalazin	500 mg	Tablette	0,4
Fe(II)-Sulfat	40 mg	Tablette	0,04
Tiabendazol	5% Salbe	20g Tube	2,89
Valproinsäure	50mg/ml Lösung	Fläschchen 100ml	4,05

Wenngleich das System „Farmácia popular“ keinerlei Relevanz für unser österreichisches Gesundheitssystem hat, gibt es doch einen interessanten Einblick, wie ein Schwellenland mit begrenzten finanziellen Ressourcen die Basis- und Dauerversorgung seiner Bevölkerung mit Medikamenten finanziell abzusichern sucht: durch eine (Minimal-) Auswahl an rationell kostengünstigen und erwiesenermaßen effektiven Arzneimitteln. Aus diesem Konzept ergeben sich durchaus Anregungen für gesundheitsökonomische Projekte in finanziell bedürftigen Staaten.

Alle Begriffe sind geschlechtsneutral gehalten. Die Übersetzung der portugiesischen Originalquellen erfolgte durch den Autor.

Dr. Hartwig Bailer, MBA
 Facharzt für Innere Medizin

