


# **im blickpunkt**

INFORMATION FÜR VERTRAGSPARTNER



## **Ausgewählte Arzneimittelinteraktionen von Psychopharmaka**

B  K

Burgenländische  
Gebietskrankenkasse

# Inhalt

Ausgewählte Arzneimittelinteraktionen von Psychopharmaka	Seite 3
Therapieziele und Daten zur Realversorgung des Diabetes mellitus Typ 2 mit oralen Antidiabetika (OAD)	Seite 6
Preisentwicklung der Generika	Seite 8
Biologika bei M. Crohn	Seite 9
Veränderung der Verschreibungszahlen für umstrittene Medikamente	Seite 11
Reaktion der Pharmaindustrie auf Empfehlungen der Zulassungsbehörden am Beispiel von Linoladiol	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,  
Karin-Christina Ruprecht und Ursula Riess  
Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher  
Genehmigung der BGKK gestattet

# Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Sommerausgabe der Vertragspartnerinfo befasst sich mit unterschiedlichsten Themengebieten:

- Unterschiedliche Kombinationstherapien von Psychopharmaka haben oft Auswirkungen auf die QT-Zeit des Herzens
- Die Leitlinienempfehlungen zu den HbA1c Zielen bei Typ 2 Diabetikern werden mit Daten der Realversorgung verglichen
- Ein Versorgungsforschungsthema beschäftigt sich mit dem Einsatz der Biologika bei Morbus Crohn
- Haben die Generika einige Quartale nach Markteintritt noch einen relevanten Preisvorteil? Eine systematische Analyse gibt die Antwort.
- Ein Artikel der „Pharmainformation“ zu umstrittenen Medikamenten wird mit österreichischen Verordnungszahlen ergänzt

Einen schönen Sommer wünscht  
DI Berthold Reichardt  
Behandlungsökonomie

# Ausgewählte Arzneimittelinteraktionen von Psychopharmaka

## 1. Serotonin-Syndrom

Monoaminoxidasen (MAO) sind Enzyme, die Botenstoffe wie Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin spalten und dadurch deren Verfügbarkeit zur Signalübertragung verringern. Da über diesen Weg auch andere Monoamine, wie z.B. Tyramin, welches die Noradrenalin-Freisetzung triggert, abgebaut werden, kann es wiederum bei Hemmung der MAO z.B. zu Blutdruckkrisen kommen.

Die gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern wie Selegilin (über 10 mg Tagesdosis), Moclobemid oder Linezolid mit Arzneistoffen, die den Serotonin-Spiegel erhöhen (z.B.: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Fluoxetin, (Es-) Citalopram, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin) kann schwere Wechselwirkungen hervorrufen. Dabei auftretende Symptome können von Agitiertheit, Tremor, raschen unwillkürlichen Muskelzuckungen, gesteigerten Reflexen, Schwitzen, Schüttelfrost bis zu erhöhter Körpertemperatur reichen und auf die Entwicklung eines manchmal tödlich verlaufenden Serotonin-Syndroms hinweisen.

Der kombinierte Einsatz von SSRIs mit den sogenannten „nicht selektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmern“, auch als trizyklische Antidepressiva (TZA, z.B. Clomipramin, Amitriptylin, Maprotilin) bezeichnet, ist nicht empfehlenswert. Die beanspruchten Vorteile der SSRIs betreffend ihrer Rezeptorselektivität werden bei dieser Kombination mit den weniger selektiven TZA aufgehoben. Zudem kann es zu einer klinisch signifikanten, unerwünschten Arzneimittelwechselwirkung mit negativen Auswirkungen auf Sicherheit und Verträglichkeit auf Kosten der PatientInnen kommen<sup>1</sup>.

## 2. QT-Zeit-Verlängerung durch Medikamente

Die mittlere QTc-Länge beträgt bei Gesunden circa 420 ms. Während bei Frauen eine maximale Länge von 470 ms und bei Männern von 450 ms noch als normal betrachtet wird, gelten QTc-Intervalle über 500 ms als deutlicher Risikofaktor für das Auftreten von Torsade de Pointes (TdP)<sup>2-4</sup>.

Die verlängerte QT-Zeit ist Ausdruck eines verlängerten Aktionspotentials; daraus kann sich eine

Arrhythmie entwickeln. Verlängerte QT-Intervalle können mit den Symptomen Schwindel, Benommenheit, Herzrasen, Präsynkope oder Synkope, Kaltschweißigkeit und Kurzatmigkeit in Verbindung gebracht werden und mit ventrikulärer Tachyarrhythmie einschließlich TdP einhergehen. Als TdP wird in der Kardiologie eine Sonderform der ventrikulären Tachykardie bezeichnet, die durch ein spindelförmiges Bild der Kammerkomplexe im EKG gekennzeichnet ist und Herzfrequenzen von über 150 Schlägen pro Minute aufweist. Da sie in ein Kammerflimmern übergehen kann, handelt es sich um eine potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung. Bereits beim ersten Auftreten von TdP kann es zum plötzlichen Herztod kommen<sup>7</sup>.

Risikofaktoren für QT-Zeit-Verlängerung (Tabelle):

### Risikofaktoren für QT-Zeit-Verlängerung:

- Weibliches Geschlecht: 70% der Fälle von medikamenteninduzierten TdP wurden bei Frauen beobachtet. Frauen haben physiologisch bedingt eine etwas längere QT-Zeit.
- Zunehmendes Alter
- Herzkrankheiten (Kardiomyopathie, Myocardinfarkt, AV-Block), Bradykardie
- Angeborene Herzreizleitungsstörungen
- Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie
- Hämodialyse
- Neu aufgetretene Niereninsuffizienz (bei ungenügender Dosisanpassung von renal ausgeschiedenen Medikamenten)
- Verschreibung von ein oder mehreren Medikamenten, die eine QT-verlängernde Wirkung haben
- Medikamenteninteraktion, durch welche der Plasmaspiegel eines Medikaments mit QT-verlängernder Wirkung erhöht wird
- Genetik: Angeborene verlängerte QT-Zeit (Long-QT-Syndrom)

### Beispiele für QT-Zeit verlängernde Arzneimittelkombinationen

Eine Vielzahl von Arzneistoffen kann zu einer Veränderung der QT-Zeit im EKG führen. Dies betrifft auch Pharmaka, die nicht primär am Herzen wirken, wie Psychopharmaka, Antihistaminika, Methadon und Antiinfektiva. So ist beispielsweise die Kombination von Citalopram mit bestimmten, QT-verlängernden



## EKG durchführen

Antibiotika (z.B.: Clarithromycin, Moxifloxacin) problematisch und daher laut Herstellerangaben kontraindiziert<sup>11, 12, 13, 14, 15</sup>. Besondere Gefahr besteht bei Verabreichung von hohen Dosen oder Kombination von QT-verlängernden Pharmaka sowie deren rascher intravenöser Infusion. Bei der Kombination zweier die QT-Zeit verlängernder Medikamente kommt es zu einem mehr als additiven Effekt; die Verlängerung der QT-Zeit erfolgt überproportional.

In den Jahren 2011 und 2012 wurden in Österreich 31.261 Verordnungen (Datenbasis: Maschinelle Heilmittelabrechnung von 13 österreichischen Krankenversicherungsträgern) ausgestellt, bei denen es zur potentiell gefährlichen Kombination zweier die QTc-Zeit verlängernder Medikamente aus der Gruppe der Antipsychotika mit Citalopram, Escitalopram, Amantadin oder Domperidon kam. In vier Fünftel der Fälle wurde diese Kombination über mehr als zwei Monate beibehalten. Die orale Einnahme des Antipsychotikums Haloperidol verlängert die QT-Zeit im Mittel um 6 msec bei 15 mg, und 7 msec bei 30 mg Tagesdosis<sup>8</sup>; zum häufig als Schlafmittel eingesetzten Prothipendyl liegen hierzu keine Daten vor. Kombiniert man die beiden

Antipsychotika im Rahmen einer intravenösen Therapie, kann sich die QTc Zeit um über 50 msec verlängern<sup>9</sup>.

Die Kombination von Antiarrhythmika wie z.B. Flecainid, Amiodaron, Dronedaron und Sotalol mit Domperidon, Amantadin, Citalopram oder Escitalopram sollte nicht erfolgen, wurde aber in den Jahren 2011 und 2012 österreichweit 3.480 mal verschrieben (Datenbasis: Maschinelle Heilmittelabrechnung von 13 österreichischen Krankenversicherungsträgern). Nebenwirkungen dürften wohl einer der Hauptgründe für das rasche Wiederabsetzen der Kombination gewesen sein. Selbiges gilt für die Kombination von Domperidon bzw. Amantadin mit SSRIs, welche im selben Zeitraum 4.924 verschrieben wurde. Vorsicht geboten ist bei Domperidon, besonders bei Kombination mit CYP-3A4-Hemmern (z.B.: Azol-Antimykotika wie Fluconazol, Itraconazol<sup>11</sup>), da es zu einer Erhöhung der Domperidon-Plasmaspiegel kommt. Zusätzliche Risikofaktoren für eine QT-Zeitverlängerung sind Tagesdosen von über 30 mg, relevante Elektrolytstörungen und eine bekannte Herzerkrankung. Weitere Risikofaktoren sind in der Tabelle genannt.

## Worauf ist zu achten, wenn Medikamente, die die myokardiale Repolarisation beeinflussen, verabreicht werden?

- Ein EKG mit Bestimmung der QTc Zeit vor der erstmaligen Einnahme, dann regelmäßige Kontrollen (besonders nach Dosissteigerung)
- Potentiell gefährliche Wirkstoffkombinationen meiden
- Orale Gabe der intravenösen Verabreichung vorziehen
- Medikament möglichst niedrig dosieren, gegebenenfalls auf mehrere Einzeldosen aufteilen, langsam titrieren
- Dosisanpassung bei Leber-/Nierenfunktionsstörung und Arzneimittelinteraktionen durch CYP450 Hemmer
- Auf potenzielle Elektrolytverluste bei Diarrhö, Erbrechen, starkem Schwitzen, Mangelernährung und Diuretikatherapie achten
- Bei Verlängerung der QTc Zeit auf > 500 ms, normalem Serumkaliumspiegel und normaler QRS-Dauer sollte das Medikament auch bei Fehlen von Symptomen abgesetzt werden <sup>4, 10</sup>

Ass.Prof. Priv.-Doz. Dr. Martin Bauer, Facharzt für Psychiatrie und Klinische Pharmakologie, Univ.-Klinik für Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Wien

## References

1. McManus P, Mant A, Mitchell P et al. Co-prescribing of SSRIs and TCAs in Australia: how often does it occur and who is doing it? *British journal of clinical pharmacology* 2001; 51: 93-8.
2. Vetter VL. Clues or miscues? How to make the right interpretation and correctly diagnose long-QT syndrome. *Circulation* 2007; 115: 2595-8.
3. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Deutsches Arzteblatt international* 2011; 108: 687-93.
4. Haverkamp H, Deuschle M. Antipsychotikainduzierte QT-Verlängerung. [Antipsychotica-induced QT-prolongation]. *Nervenarzt* 2006; 77: 276-88.
5. Krasemann T, Strompen C, Blumenberg J et al. Changes of the corrected QT interval in healthy boys and girls over day and night. *European heart journal* 2009; 30: 202-8.
6. Rijnbeek PR, van Herpen G, Bots ML et al. Normal values of the electrocardiogram for ages 16-90 years. *Journal of electrocardiology* 2014; 47: 914-21.
7. Plötzlicher Herztod unter Domperidon (Motilium, Generika). *Arznei-Telegramm* 2012; 43: 63.
8. Miceli JJ, Tensfeldt TG, Shiovitz T et al. Effects of Oral Ziprasidone and Oral Haloperidol on QTc interval in patients with Schizophrenia or Schizoaffective disorder. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 127-35.
9. Scharfetter J, Fischer P. [QTc prolongation induced by intravenous sedation with Haloperidol, Prothipendyl and Lorazepam]. *Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation : Organ der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater* 2014; 28: 1-5.
10. Stollberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *International clinical psychopharmacology* 2005; 20: 243-51.
11. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2013. *British National Formulary (BNF) 65 March – September 2013*. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press.
12. Crediblemeds, 2015. QTDrugs Lists Select Drug Categories of Interest. [online] Arizona: Crediblemeds. (letztes Update am 14.01.2015) Zugang via: <https://crediblemeds.org> am 27.02.2015.
13. Österreichischer Apothekerverlag Fachinformation, 2014. Clarithromycin Arcana 250 mg-Filmtabletten. [online] Wien: Österreichischer Apothekerverlag. Zugang via: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/51/1-25851.pdf> am 15.04.2015
14. Österreichischer Apothekerverlag Fachinformation, 2012. Moxifloxacin 1A Pharma 400 mg-Filmtabletten. [online] Wien: Österreichischer Apothekerverlag. Zugang via: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/06/1-30406.pdf> am 15.04.2015
15. Österreichischer Apothekerverlag Fachinformation, 2012. Citalopram Sandoz 10 mg-Filmtabletten. [online] Wien: Österreichischer Apothekerverlag. Zugang via: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/61/1-24561.pdf> am 15.04.2015

# Realversorgung des Diabetes mellitus Typ 2 mit oralen Antidiabetika (OAD)

OAD sollen laut den Leitlinien der österreichischen (ÖDG) und deutschen (DDG) Diabetes-Gesellschaft erst in der Stufe 2 zum Einsatz kommen, wenn grundlegende Basismaßnahmen (Ernährung, Bewegung, Lebensstiländerung) trotz konsequenter Einhaltung über drei bis sechs Monate keine entsprechende HbA1c Senkung in den Zielbereich bewirkt haben (1, 2). Der HbA1c Zielkorridor wird mit 6,5 % bis 7,5 % bemessen, wobei umso niedrigere Zielwerte gefordert werden, je jünger der Patient ist, hingegen höhere Zielwerte von 8 % bis sogar 9 % (ÖDG) bei älteren Patienten und solchen mit eingeschränkter Lebenserwartung durch Komorbiditäten zu akzeptieren sind.

Die Antihyperglykämie-Therapie läuft nach einem algorithmischen Stufenplan ab, Regeltextvorgaben bestimmen Initialtherapien und neben wünschenswerten und zu vermeidenden Pharmaka-Kombinationen auch den Einbezug von Insulinpräparaten.

Eine evidenzgesicherte günstige Beeinflussung klinischer Enddaten (diabetische Spätkomplikationen, Tod) liegt derzeit nur für Metformin und Sulfonylharnstoffe vor (2), wobei letztere aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht mehr als „First-Line-Therapie“ empfohlen werden. Keine Evidenz für klinische Enddaten trotz guter HbA1c Senkung haben die Substanzklassen  $\alpha$ -Glucosidase-Hemmer, Glinide sowie die neueren (vorbewilligungspflichtigen) Substanzklassen Gliptine, Glitazone, SGLT2-Inhibitoren und Inkretinmimetika (2). Der vielfach nicht belegbare zusätzliche Patientennutzen hinsichtlich klinischer Enddaten lässt deren Einsatz in vielen Fällen hinterfragen, zumal nicht unbeachtliche Nebenwirkungen (z.B. bei Nieren-, Leber-, Herzinsuffizienz, diskutiertes onkogenes Potential) und die hohen Therapiekosten in Kauf genommen werden. Ein Teil dieser Präparate sind als „Second-Line-Therapie“ bei Versagen bisheriger („Grün-Box“-) Pharmaka mit einem Ausgangs HbA1c > 7 % im EKO angeführt.

## HbA1c in der Realversorgung bei vorberelligungspflichtigen oralen Antidiabetika

### Fragestellung für Versorgungsforschung

Bei welchem HbA1c werden Typ-2-Diabetiker auf ein vorberelligungspflichtiges Antidiabetikum eingestellt/umgestellt.

### Methodik und Rahmenbedingungen

Auf Basis der Abrechnungsdaten der BGKK im Analysenzeitraum Jänner 2013 bis Mai 2014 wird die Einstellung/Umstellung von Typ-2-Diabetikern auf ein vorberelligungspflichtiges Antidiabetikum in Abhängigkeit vom HbA1c erhoben. Es werden dabei folgende Antidiabetika inkludiert: Glitazone Mono- und Kombinationspräparate, Gliptine Mono- und Kombinationspräparate, Dapagliflozin und Inkretinmimetika. Erhoben wird der HbA1c Wert im Umfeld der Ersteinstellung auf ein vorberelligungspflichtiges Antidiabetikum, und bei fakultativem Wechsel auf ein anderes vorberelligungspflichtiges Antidiabetikum.

### Ergebnisse und Diskussion

Erhoben wurde der HbA1c Wert im Zeitraum Jänner 2013 bis Mai 2014 bei Ersteinstellung auf ein vorberelligungspflichtiges orales Antidiabetikum aus A10B für Anspruchsberechtigte der BGKK. Das Analysenkollektiv umfasst 1.175 Diabetiker, 48 % Frauen, 52 % Männer. Der durchschnittliche HbA1c Wert bei Einstellung auf ein vorberelligungspflichtiges Antidiabetikum betrug 8,6 % und 50 % der Patienten lagen im Bereich von 7,4 % bis 8,6 %. Anzumerken ist, dass der Großteil aller Patienten (74 %) bei Nichterreichen der HbA1c Zielwerte im Bereich 7,0 % – 9,9 % völlig regelkonform eine Therapieeskalation mit RE1-Präparaten erfuhr. Ein Teil der Patienten erhält eine Therapieeskalation, obwohl der HbA1c Ausgangswert schon sehr niedrig ist.

### Verteilung der HbA1c Werte bei Ersteinstellung

HbA1c	Patienten	Anteil
<6,5 %	41	3 %
6,5 % bis 6,9 %	55	5 %
7,0 % bis 7,9 %	411	35 %
8,0 % bis 8,9 %	291	25 %
9,0 % bis 9,9 %	169	14 %
10,0 % bis 10,9 %	107	9 %
11,0 % bis 11,9 %	52	4 %
12,0 % bis 12,9 %	31	3 %
>=13,0 %	18	2 %
	1.175	100 %

Altersstruktur in Abhängigkeit vom HbA1c Wert bei Einstellung auf ein vorbewilligungspflichtiges Präparat:

HbA1c	Alter in Jahren			
	1. Quartile	Median	3. Quartile	Mittelwert
<6,5 %	63,8	73,9	81,2	71,7
6,5 % bis 6,9 %	60,1	71,6	77,9	67,3
7,0 % bis 7,9 %	60,8	67,5	75,7	67,6
8,0 % bis 8,9 %	57,6	65,5	74,7	65,3
9,0 % bis 9,9 %	56,8	64,4	73,3	65,2
10,0 % bis 10,9 %	56,5	64,3	69,1	63,2
11,0 % bis 11,9 %	51,2	58,7	65,0	58,4
12,0 % bis 12,9 %	51,1	58,0	68,2	60,2
>=13,0 %	55,6	61,0	69,9	61,0

Hierbei fällt auf, dass selbst bei älteren Patienten eine Therapieeskalation auch dann noch durchgeführt wird, obwohl der HbA1c Zielwert mit Altersbezug bereits erreicht wurde.

HbA1c nach Altersgruppe

Altersgruppe	Anzahl von Patienten	HbA1c bei Einstellung
< 70 Jahre	705	8,8 %
> 70 Jahre	470	8,2 %

Die Hypothese, dass eine scharfe Einstellung vor allem bei jüngeren Diabetikern angestrebt wird, kann mit den Abrechnungsdaten nicht bestätigt werden.

**Zusammenfassend lässt sich aus den Leitlinien und der Stichprobe aus den Abrechnungsdaten festhalten:**

- Bei 92% der Patienten erfolgte die Ein- und Umstellung der vorbewilligungspflichtigen OAD leitlinienkonform ab einem HbA1c > 7 %.
- Der altersmäßig nach oben korrigierte HbA1c Zielkorridor mit vorgesehenen HbA1c Zielwerten bis 8 % und darüber könnte noch mehr Beachtung bei der Umsetzung finden.

→ Weitgehend offen ist noch die Frage, welche RE1-Präparate in welchen Kombinationsvarianten man wie lange ausprobieren sollte, ehe man auf ein entsprechend geeignetes Insulinpräparat umstellt.

→ Der Typ-2-Diabetes ist ein komplexes Krankheitsgeschehen, wobei Fettstoffwechselstörungen und Hypertonie essentielle Krankheitskomponenten sind und eine morbiditäts- und prognoseweisende Bedeutung haben. Gerade deren Behandlung (mit Statinen, ACE-

Hemmern usw.) hat hohe Evidenz in der Vermeidung von Spätkomplikationen und sollte daher Vorrang gegenüber jeglicher Therapieeskalation mit RE1-Präparaten zur bloßen Blutzuckersenkung haben.

Zitierte Leitlinien

- 1 Clodi M et al: Diabetes Mellitus – Anleitungen für die Praxis. Wien Klin Wochenschr (2012) 124 [Suppl 2]: 1–128. [http://www.oedg.org/pdf/1302\\_OEDG\\_Leitlinien.pdf](http://www.oedg.org/pdf/1302_OEDG_Leitlinien.pdf), Zugang am 9.4.2015
- 2 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. [www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de), Zugang am 9.4.2015

## Preisentwicklung der Generika

Ein immer wieder genannter Einwand gegen die generische Verordnung ist die erwartete Preissenkung des Originärpräparates auf „Generikaniveau“. Ist dieser Einwand gerechtfertigt? Im Jahr 2014 wurden 11 Substanzen erstmalig generisch verfügbar

und in den EKO aufgenommen. Wie hoch ist deren Preisvorteil im Juni 2015?

Tabelle aller Substanzen, respektive Darreichungsformen, die 2014 erstmalig generisch im EKO verfügbar wurden:

Substanz	Monat der Aufnahme des 1. Generikums	Preis des Originärs <sup>1</sup>	Preis des kostengünstigsten Generikums <sup>1</sup>	Preisvorteil des Generikums in %
Raloxifen	2/2014	€ 26,20	€ 19,45	-26 %
Retardiertes Pramipexol	2/2014	€ 49,30	€ 31,85	-35 %
Telmisartan	5/2014	€ 19,35 <sup>2</sup>	€ 6,50	-66 %
Capecitabin	5/2014	€ 176,05	€ 94,75	-46 %
Rivastigmin transdermales Pflaster	6/2014	€ 76,80	€ 58,25	-24 %
Mometason	6/2014	€ 10,90	€ 6,30	-42 %
Enalapril/ Lercanidipin	7/2014	€ 15,20	€ 11,20	-26 %
Telmisartan und Diuretika	7/2014	€ 19,35	€ 6,50	-66 %
Zoledronsäure 5mg3	9/2014	€ 238,20	€ 139,70	-41 %
Escitalopram	10/2014	€ 9,60	€ 8,55	-11 %
Moxifloxacin	11/2014	€ 22,45	€ 14,45	-36 %

<sup>1</sup> Verordnungstärkste Wirkstärke, Preisstand Juni 2015

<sup>2</sup> seit Mai 2015 nicht mehr im EKO

<sup>3</sup> Wirkstärke der Indikation Osteoporose

Da der Preisvorteil der Generika auch einige Quartale nach Erstaufnahme in den EKO bei durchschnittlich 38 % (Bandbreite 11 % bis 66 %) liegt, lohnt sich die generische Verordnung immer; zumindest für das österreichische Gesundheitssystem mit der Zielsetzung der Kostenübernahme aller Medikamente, die mit einem dokumentierten Patientennutzen verbunden sind<sup>4</sup>!

<sup>4</sup> RÖV auszugswise zur Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit von Verschreibungen § 2. (1) Die Verschreibung von Heilmitteln oder Heilbehelfen durch den behandelnden Arzt ist zweckmäßig und wirtschaftlich, wenn die Verschreibung geeignet ist, den größtmöglichen therapeutischen Nutzen zu erzielen und die Behandlungskosten im Verhältnis zum Erfolg und zur Dauer der Behandlung möglichst gering zu halten.



# Biologika bei M. Crohn

## Hintergrund

„Späte Diagnosestellung“, „hohe Zugangshürde zur Biologikatherapie“, „Unterversorgung im niedergelassenen Bereich“, das sind gängige Argumente im österreichischen Gesundheitssystem bei vielen hochpreisigen Therapien und auch bei Morbus Crohn und TNF-Blockern.

## Zielsetzung

Kann mit einer Analyse der Realversorgung eine Unterversorgung verifiziert oder falsifiziert werden?

## Methodik

Mit einem Vergleich einer Stichprobe von bundesdeutschen und österreichischen Abrechnungsdaten werden die Patientenstruktur und die Versorgungsprävalenz mit einem TNF-Blocker von Patienten mit M. Crohn erhoben. Datengrundlage ist eine repräsentative 5%-Stichprobe der deutschen Gesamtbevölkerung mit Abrechnungsdaten von 4,4 Millionen GKV-Versicherten und die Abrechnungsdaten von ca. 0,2 Mio. BGKK-Versicherten. Der Analysenzeitraum erstreckt sich von 2010 bis 2012.

## Ergebnisse

Patientenstruktur von Patienten mit M. Crohn, die im angeführten Jahr neu auf einen TNF-Blocker eingestellt wurden (inzidente Patienten):

	Deutschland			österr. Stichprobe		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
Durchschnittsalter m/w	36/39	36/37	37/41	39/33	41/42	36/37
Anteil weiblich	53%	51%	56%	52%	54%	59%

Patientenstruktur aller Patienten, die im angeführten Jahr einen TNF-Blocker erhalten haben (prävalente Patienten):

	Deutschland			österr. Stichprobe		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
Durchschnittsalter m/w	38/39	38/39	38/40	37/36	40/37	42/39
Anteil weiblich	54%	53%	54%	54%	56%	56%

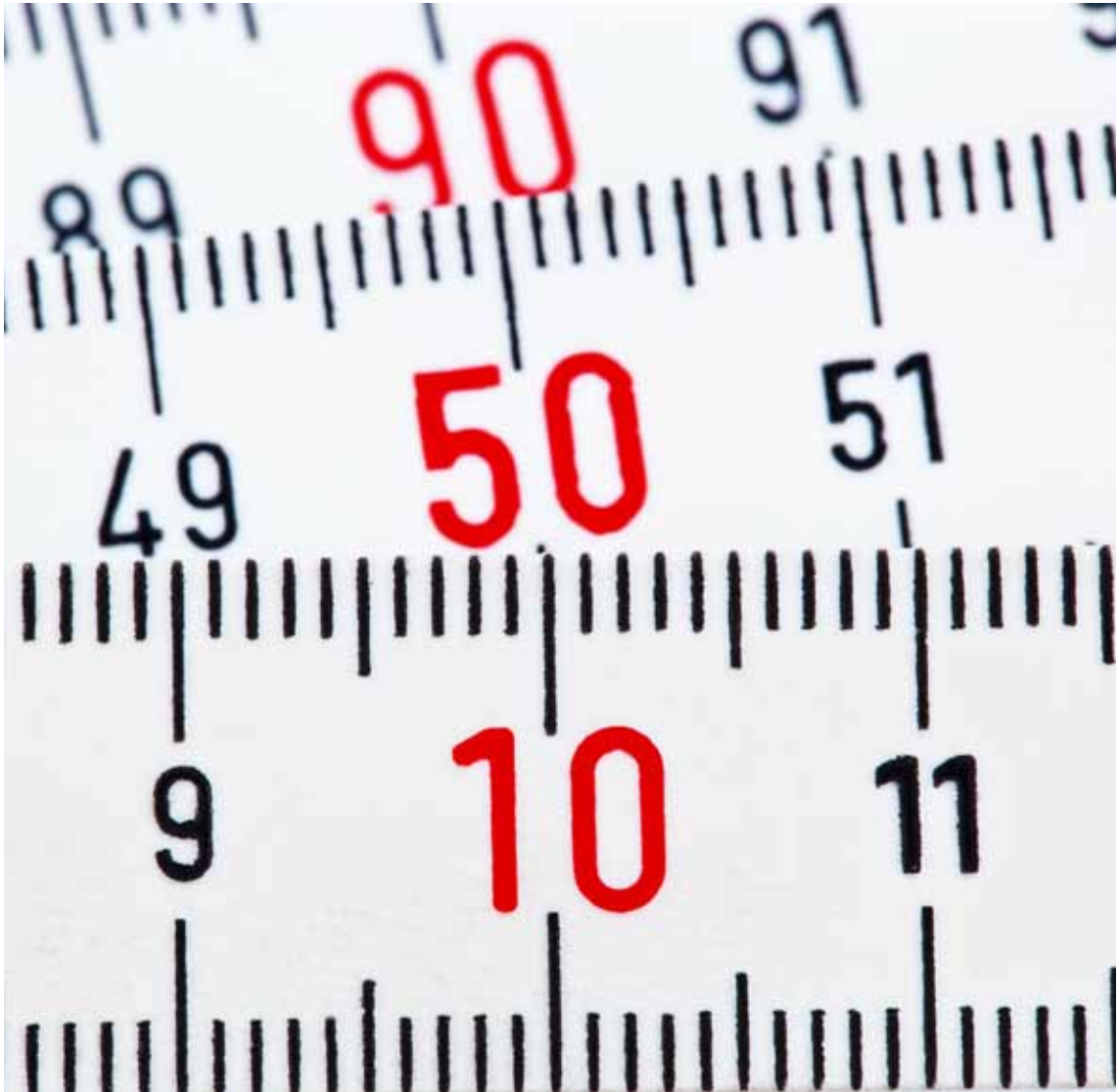
Anteil der mit einem TNF-Blocker therapierten Patienten mit M. Crohn pro 100.000 Versicherte:

	Deutschland			österr. Stichprobe		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
Versorgungsprävalenz/100.000 Versicherte	10	12	15	40	32	30

## Diskussion

Da für Deutschland wegen der fehlenden Vorbewilligungspflicht samt Zentrumsvorgabe für die Ersteinstellung eine niedrige Zugangsschwelle zur Therapie mit einem TNF-Blocker postuliert wird, wurde der Vergleich mit der Versorgung in Deutschland angestellt, wo die TNF-Blocker Adalimumab (Nr. 1), Etanercept und Infliximab zu den umsatzstärksten Medikamenten zählen (1). Die österreichischen Daten haben zwar einen starken Regionalbezug, allerdings ist die BGKK weder der SV-Träger mit der höchsten Versorgungsdichte mit TNF-Blockern mit Zulassung bei M. Crohn, noch ist die regionale Variabilität zwischen den Gebietskrankenkassen so groß, dass eine Übertragbarkeit des Analyseergebnisses auf Gesamtösterreich nicht zulässig wäre.

Die Patientenstruktur der mit einem Biologikum behandelten Patienten unterscheidet sich nicht auffällig zwischen deutschen und österreichischen Patienten. Die Daten der Realversorgung widerlegen daher die Argumentation einer späteren/verspäteten Diagnostik und Therapie in Österreich. Bei einer angenommenen Prävalenz des M. Crohn von 200 bis 300 pro 100.000 Einwohner (2,3) und einer Therapiebedürftigkeit mit einem Biologikum von 10 % bis 15 % der Patienten weisen die österreichischen Zahlen auf eine Vollversorgung hin: Alle Patienten erhalten ihre notwendige Therapie mit einem TNF-Blocker.



## Messen verändert

### Literatur

- 1 GAmSi-Statistiken [http://www.gkv-gamsi.de/gamsi\\_statistiken/gamsi\\_statistiken.jsp](http://www.gkv-gamsi.de/gamsi_statistiken/gamsi_statistiken.jsp), Zugang am 2.2.2015
- 2 Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54
- 3 Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Mar;13(3):254-61

## Veränderung der Verschreibungszahlen für umstrittene Medikamente

lautet der Beitrag in der Pharmainformation Jg 30 Nr.1 vom März 2015 (<https://www.i-med.ac.at/pharmakologie/pharmainfo/info30-1.html#ezetrol>, Zugang am 16.6.2015). Angeführt wird die Verordnungsentwicklung einer Reihe von Medikamenten mit umstrittener Wirksamkeit von 2012 auf 2013 aus Deutschland.

Da in der Pharmainformation argumentiert wird, dass für Österreich keine Zahlen verfügbar sind, wollen wir das nachholen und mit den aktuelleren Zahlen für 2014 ergänzen.

Die angeführten Substanzgruppen mit umstrittener Wirksamkeit waren 2014 mit einem Aufwand von € 45 Mio. für die österr. SV-Träger verbunden. In die gleiche Gruppe mit fraglicher Wirksamkeit fallen die Vasoprotektoren/kapillarstabilisierende Mittel Daflon, Doxium, Reparil, Venoruton und Venosin (<http://www.hauptverband.at/portal27/portal/hvbportal/content/contentWindow?contentid=10008.616309&action=b&cacheability=PAGE&version=1426581778>, Zugang am 15.4.2015) mit weiteren € 20 Mio.

Substanz (Präparat) lt. Pharmainformation	Verordnungsentwicklung		
	D 2012-2013	Ö 2012-2013	Ö 2013-2014
Aliskiren (Rasilez), Aliskiren+HCT	-27 %	-23 %, -16 %	-19 %, -16 %
Omega-3-Fettsäuren (Omacor)	-14 %	keine Kassenleistung	
Pioglitazon (Actos, div. Generika)	-31 %	-3 %	-2 %
Gingko (Cerebokan, Ceremin, Tebofortan)	-2 %	-3 %	-2 %
Drospirenon-haltige Kontrazeptiva	-30 %	keine Kassenleistung	
Dipyridamol+ASS (Asasantin)	-9 %	-13 %	-16 %
Dronedaron (Multaq)	-4 %	-2 %	-4 %
Ivabradin (Procorolan)	+24 %	+31 %	+20 %
Roflumilast (Daxas)	+10 %	+82 %	+30 %
Ezetemib (Ezetrol, Inegy)	-12 %	+7 %, -4 %	+9 %, -3 %

Für die detaillierte Argumentation der Unwirksamkeit der angeführten Substanzen/Präparate verweisen wir auf die ausführlichen Stellungnahmen und Zitate der Pharmainformation (<https://www.i-med.ac.at/pharmakologie/pharmainfo>).

**nicht jeder Pflanzenextrakt hat eine pharmakologische Wirkung**



## Reaktion der Pharmaindustrie auf Empfehlungen der Zulassungsbehörden am Beispiel von Linoladiol

Die maximale Behandlungsdauer mit Linoladiol sollte 4 Wochen nicht überschreiten. Dafür reicht eine 25g-Packung aus. Bis 31.3.2015 stand jedoch nur die Packung zu 100g im EKO zur Verfügung.

- am 20.12.2013 informieren EMA (European Medicines Agency) und BASG (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen), dass auf Grund von Nebenwirkungen die Behandlung nicht länger als vier Wochen dauern soll; als mögliche Nebenwirkungen werden angeführt: Blutgerinnsel in den Venen, Schlaganfall und Gebärmutterkrebs (1, 2)
- am 25.4.2014 informiert die EMA, dass die Entscheidung der EMA vom Dezember 2013 vom Anbieter beeinsprucht wurde und bekräftigt die Empfehlung zur maximalen Behandlungsdauer von 4 Wochen (3)
- am 19.8.2014 informiert die EMA, dass die Europäische Kommission der Empfehlung der EMA gefolgt ist, und die Zulassung von Linoladiol auf eine maximale Therapiedauer von 4 Wochen eingeschränkt wird (4)
- am 19.9.2014 wird vom Anbieter eine Klage gegen die Entscheidung der Europäische Kommission eingebracht (5)
- am 15.12.2014 wird die Klage abgewiesen (6)
- am 6.2.2015 informiert das BASG, dass die für eine Therapiedauer von mehr als 4 Wochen verfügbare Packungsgröße zu 100g ab 2.2.2015 (1.2.2015 fiel auf einen Sonntag) nicht mehr in Österreich in Verkehr sein darf und die Apothekenbestände zurückgerufen werden (7)

Für Feber 2015 erhalten die SV-Träger zur Abrechnung 845 Packungen von Linoladiol 100g, für März 2015 weitere 297 Packungen von Linoladiol 100g. Mit 1.4.2015 wird im EKO die Packungsgröße zu 100g durch die Packungsgröße zu 25g ersetzt. Trotz mehrmaliger Interventionen der Zulassungsbehörden (1, 2, 3, 4) blieben in den Jahren 2013 und 2014 die Verordnungszahlen mit 29.645 bzw. 29.493 Packungen konstant (Quelle: Abrechnungsdaten der SV-Träger).

Üblicherweise reagieren betroffene Anbieter bei Interventionen der Zulassungsbehörde sehr schnell, z.B. in dem Präparate, die die Zulassung verlieren,

im Warenverzeichnis als „vom Erzeuger nicht lieferbar“ gekennzeichnet werden, bevor alle Fristen zur behördlichen Umsetzung abgelaufen sind. Das Beispiel Linoladiol zeigt allerdings, dass der Anbieter nicht bereit war, die Packungsgröße den Vorgaben der Zulassungsbehörden anzupassen.

Deshalb ist es wichtig, dass die Vertragspartner den Warnhinweisen verstärkt Aufmerksamkeit widmen.

### Zitierte Quellen

- 1 <http://www.basg.gv.at/news-center/news/news-detail/article/zulassung-von-linoladiol-soll-unter-gewissen-einschraenkungen-beibehalten-werden/>, Zugriff am 15.5.2015
- 2 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/12/news\\_detail\\_002001.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/12/news_detail_002001.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1), Zugriff am 15.5.2015
- 3 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2014/04/WC500165668.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/04/WC500165668.pdf), Zugriff am 15.5.2015
- 4 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Linoladiol\\_31/WC500172608.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Linoladiol_31/WC500172608.pdf), Zugriff am 29.5.2015
- 5 <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:62014TN0672&rid=9>, Zugriff am 15.5.2015
- 6 <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:62014TB0672&rid=1>, Zugriff am 15.5.2015
- 7 [http://www.basg.gv.at/fileadmin/user\\_upload/20150206\\_Linoladiol\\_Estradiol\\_Emulsion.pdf](http://www.basg.gv.at/fileadmin/user_upload/20150206_Linoladiol_Estradiol_Emulsion.pdf), Zugriff am 15.5.2015



