

Im Blickpunkt

Information für Vertragspartner

Antikoagulation als Spiegelbild der Marktinteressen



Burgenländische Gebietskrankenkasse

Inhalt

Vorwort	Seite 3
Die Antikoagulation als Spiegelbild der Marktinteressen	Seite 4
Kostenvergleich der Medikamente bei schubförmiger Multipler Sklerose	Seite 10
Zulassungseinschränkungen von Motilium (Domperidon)	Seite 12
Für Sie gelesen: Behandlungspfad nicht-spezifischer Rückenschmerz auf Primärversorgungsebene	Seite 13

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

Burgenländische Gebietskrankenkasse, gesetzliche Krankenversicherung, Siegfried Marcus-Straße 5,
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, Direktorstellvertreter Günter Reiter

Aufsichtsbehörde: Die österreichische Sozialversicherung unterliegt der Aufsicht des Bundes.

Oberste Aufsichtsbehörde ist die Bundesministerin für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz

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: shutterstock, WGKK, BGKK,

Nachdruck und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Genehmigung der BGKK gestattet

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,

auf Empfehlung einer namhaften Kardiologin wurde ein Beitrag der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern übernommen, der in deren Medium bereits im April 2019 veröffentlicht wurde. Er zeigt die veröffentlichte Perspektive zu den NOAK/OAK in einem benachbarten Gesundheitssystem auf.

Der Kostenvergleich der Medikamente bei schubförmiger Multipler Sklerose zeigt auch auf, dass die kostengünstigste Substanz am häufigsten rezeptiert wird. Natürlich ist auch die Leitlinienkonformität gegeben.

Bei Motilium (Domperidon) wird auf die Diskrepanz zwischen den Zulassungseinschrän-

kungen und der Realversorgung hingewiesen. Der Behandlungspfad nicht-spezifischer Rückenschmerz auf Primärversorgungsebene resultiert aus einem Auftrag des Hauptverbands der österreichischen Sozialversicherungsträger an das Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung (IAMEV) der Medizinischen Universität Graz.

Einen angenehmen Sommer wünscht
Berthold Reichardt

Die Antikoagulation als Spiegelbild der Marktinteressen

Kaum eine andere Substanzgruppe hat in der jüngsten Vergangenheit so viel Staub aufgewirbelt und die Lager so gespalten wie die Antikoagulantien. Exakter geht es um die Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit sogenannten neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) oder eben mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Bei kaum einer anderen Substanzgruppe wurde und wird so viel Aufwand betrieben, um sie in den Markt zu drücken.

Allein die Wortwahl der Kampagnen lässt schon vermuten, dass es hier um einen größeren Markt geht. Als „Rattengift“ werden Warfarin und Phenprocoumon (beides Coumarine und somit VKA) von der NOAK-Industrie betitelt, wobei die Studien der NOAK-Hersteller dann merkwürdigerweise etwas kleinlaut gegenüber dem „Rattengift“ konzipiert wurden: Man hat sogenannte Nicht-Unterlegenheitsstudien gegenüber Warfarin favorisiert, wohl aus Angst, gegen das potente Coumarinderivat mit Warfarin keine Überlegenheit zeigen zu können. Im Hintergrund hatte man also einen deutlichen Respekt vor der etablierten VKA-Therapie. Weitere Aspekte sollten zumindest die Nicht-Unterlegenheit unterstützen. So wurden einige Patientengruppen, zum Beispiel multimorbide Patienten, aus den zur Zulassung vorgelegten Studien ausgeschlossen, sodass die Studienergebnisse vermutlich nur eingeschränkt auf Patienten der täglichen Praxis übertragbar sind. Insbesondere aber war die Qualität der INR-Einstellung (International Normalized Ratio, Maß für die Gerinnungsfähigkeit des Blutes) unter Warfarin in vielen Studienzentren unzureichend und im Mittel für deutsche Versorgungsverhältnisse nicht repräsentativ. So lagen die TTR-Werte (Time in Therapeutic Range, Zeit mit Wirkspiegel im Zielbereich) für die INR zwischen 55 [1] und 66 Prozent [2]. Erst das jüngste Mitglied in der Familie der NOAK – Edoxaban – hatte einen Wert von 68 Prozent [3] aufzuweisen. Dieser Wert entspricht bei gewis-

senhafter Einstellung am ehesten der Norm in deutschen Praxen [4].

Da der Preis allerdings zirka zwanzigfach höher war als der von Phenprocoumon (Marcumar® und andere), konnte allein die Nicht-Unterlegenheit nicht überzeugen. Auch bei den Nebenwirkungen wie Blutungen ergab sich allgemein keine einheitliche Tendenz. So fokussierte man auf eine Subgruppe von Blutungen: die intrakraniellen Blutungen. Hier schien sich über alle NOAK ein Vorteil ableiten zu lassen, wenn es auch nur eine sehr kleine Gruppe von Patienten betrifft. Aber das war das Totschlagargument, auch wenn in den Zulassungsstudien der NOAK – mit Ausnahme von Apixaban – kein Mortalitätsunterschied zu finden war.

Leitlinien – und wie sie es richten sollen

Ein weiteres Instrument wurde bemüht, um dieser neuen Substanzklasse zum Aufschwung zu verhelfen: die Leitlinien! Besonders geeignet hierfür schienen die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC), die sich bereits in der Vergangenheit dadurch auszeichneten, neue wenig erprobte Substanzen als „Stand des Wissens“ zu etablieren. Im Falle der NOAK war beispielsweise Apixaban bereits gelistet und auf dem gleichen Evidenzlevel empfohlen wie Dabigatran und Rivaroxaban, obwohl Apixaban in Deutschland noch gar nicht auf dem Markt war. Das lässt tief blicken. Daher verwundert es auch gar nicht, dass von der ESC alle NOAK ohne Differenzierung als gleichwertig empfohlen werden, obwohl der geneigte Leser der Zulassungsstudien durchaus Unterschiede in Hinblick auf die Wirksamkeit und die Sicherheit hätte bemerken können. Exakt jene ESC-Leitlinie geriet in jüngster Vergangenheit auch unter Beschuss. John Ioannidis, ein Gesundheitswissenschaftler der Stanford University, hatte in einem Artikel die Rolle der kardiologischen Fachgesellschaften –

auch die ESC – beim Erstellen kardiologischer Leitlinien missbilligt [5]. Er stellt sich die (berechtigte) Frage, ob eine medizinische Fachgesellschaft, die mehrheitlich von der Arzneimittel- und Medizinprodukteindustrie finanziert wird und als Wirtschaftsunternehmen auftritt, überhaupt unabhängig agieren kann. Diese lesenswerte Kritik an den Leitlinien kardiologischer Fachgesellschaften wird sehr gut durch die Beilage zum Arzneimittelbrief vom Januar 2019 zusammengefasst, den wir unseren Vertragsärzten mit der nächsten Trendmeldung mit Einverständnis der Herausgeber des Arzneimittelbriefes kostenlos zur Verfügung stellen dürfen, zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei onkologischen Patienten mit mittlerer bis schwerer Krankheitslast [6].

Diskrepanz bei Studien

Im Laufe der Zeit kamen weitere NOAK-Studien hinzu, die diese Unterschiede noch deutlicher zu Tage treten ließen. Erst kürzlich veröffentlichte das New England Journal of Medicine zwei Artikel zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei onkologischen Patienten mit mittlerer bis schwerer Krankheitslast [6].

In der einen Studie kam Apixaban zum Einsatz mit dem Ergebnis, venöse Thromboembolien signifikant wirksamer zu verhindern als Placebo. Allerdings war die Häufigkeit von Blutungen unter dem NOAK doppelt so hoch wie unter Placebo.

In der anderen Studie wurde Rivaroxaban bei einem vergleichbaren Klientel zur Verhinderung von venösen Thromboembolien eingesetzt. Ergebnis war, dass Rivaroxaban über den Interventionszeitraum von 180 Tagen nicht wirksamer war als Placebo. Die Blutungen waren im Interventionsarm ebenfalls doppelt so hoch wie unter Placebo.

Direkt vergleichende Studien zwischen den NOAK werden von der Pharmaindustrie derzeit vermieden, vermutlich um die Einstufung als „gleichwertig“ weiterhin sicherzustellen. Bisher standen der ESC-Leitlinie eine Reihe anderer Leitlinien entgegen, die den Einsatz von VKA oder NOAK als gleichwertig betrachteten. Kürzlich machten die Autoren der amerikanischen Leitlinien auch den Schritt in Richtung

ESC-Empfehlung und favorisieren die NOAK vor den VKA. Lediglich die kanadischen und schottischen Leitlinien verharren auf dem Prinzip der Gleichwertigkeit. Bei vollkommener Transparenz über die Studien und deren Outcomes mutet eine unterschiedliche Bewertung des Stellenwerts der einzelnen Antikoagulationsklassen merkwürdig an.

Sehr differenziert zu diesem Thema äußert sich hier die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) in ihrem Leitfaden zur oralen Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nv-VHF) [4], die weiterhin eine Einstellung mit VKA favorisiert.

Künstlicher Score eingeführt

Damit aber noch nicht genug, denn der Einfallsreichtum der interessierten Unternehmen war noch nicht erschöpft. So ging es beim Ursprungsmarkt im Jahr 2008 (das Zulassungsjahr für Dabigatran) um zirka 11,5 Millionen DDD Volumen im Antikoagulantienmarkt. Da Marcumar® und andere aber fest im Sattel saßen, war es nicht leicht, die gut eingestellten Patienten von ihrer gewohnten Therapie abzubringen. Was macht man dann? Man erweitert das Klientel, das für eine Antikoagulation in Frage kommt. Und wie funktioniert das? Richtig, man etabliert einen neuen Score, der mehr Leute kränker erscheinen lässt und damit therapiebedürftig macht. So geschehen mit dem CHADS2-Score, der über die Kriterien Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter, Diabetes mellitus und Schlaganfall das Risiko für ein Ereignis wie Schlaganfall oder Embolie abbildet. Dieser wurde flugs erweitert in den CHA2DS2-VASc-Score. Beide Scores haben insgesamt eine ähnliche Fähigkeit, Schlaganfälle vorherzusagen. Der CHA2DS2-VASc-Score diskriminiert für einen Bereich, der einem CHADS2-Score von 0 bis 1 entspricht, das Risiko jedoch genauer. In den Validierungsstudien entsprach ein CHA2DS2-VASc-Score von 4 genauso wie ein CHADS2-Score von 2 einem jährlichen Schlaganfallrisiko von etwa vier Prozent. Die Übertragung eines Scorewerts von 2 als Interventionsschwelle zur oralen Antikoagulation vom CHADS2-Score auf den CHA2DS2-VASc-Score hat eine deutliche Indikationsausweitung zur Folge: Statt 60 Prozent müssten

etwa 85 Prozent aller Patienten mit nv-VHF antikoaguliert werden. Ein Update der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2012 ging demgegenüber noch weiter und empfahl eine orale Antikoagulation für alle Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 oder höher – mit Ausnahme für Frauen, die allein wegen des Geschlechts einen Punktwert von 1 erreichen. Zudem empfahl es vorzugsweise den Einsatz von NOAK. Dann müssten 95 Prozent aller Patienten mit nv-VHF ein NOAK erhalten, darunter 60 Prozent der Patienten mit einem CHADS₂ von 0, für die bislang keinerlei Daten aus klinischen Studien vorliegen [4].

Nun, diese zielgerichteten Maßnahmen führten dann auch dazu, dass nicht nur neu hinzukommende Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern bevorzugt auf NOAK eingestellt, sondern eine ganz neue Klientel zusätzlich mit Antikoagulantien behandelt wurde, wo man bis dato kein Risiko gesehen hatte. Im Krankenhaus wurden marcumarisierte Patienten auf NOAK umgestellt und mit diesen auch entlassen, so dass weiterhin die ambulante Versorgung auch mit NOAK durchgeführt würde. Oft ohne Not, denn bei Nachfragen von niedergelassenen Ärzten in der Klinik nach dem Grund der Umstellung war unisono der Tenor, dass man die Patienten genauso gut mit VKA behandeln könnte. Einen medizinischen Grund gab es in den allerseltensten Fällen.

Real-Life-Daten schlagen Alarm

So schien nun alles gut eingetütet und der Antikoagulantienmarkt nahm an Fahrt auf. Innerhalb von zehn Jahren stiegen die Tagesdosen an Antikoagulantien um über 130 Prozent! Der kleinste Anteil ist dabei auf eine älter werdende Gesellschaft (und damit verbunden mehr Vorhofflimmern) zurückzuführen. Da der Anteil der NOAK dabei fast 70 Prozent beträgt, stiegen auch die Kosten, und zwar um mehr als 2.000 Prozent! Und dies bei einem unsicheren „Vorteil“ der NOAK.

Dann kam das Jahr 2018. Den Aufschlag machte im Mai eine Studie mit Real-Life-Daten der AOK [7]. Bei fast 75.000 Patienten (je zur Hälfte mit NOAK und VKA) wurden folgende Outcomes erhoben:

Tod, ischämischer Schlaganfall, nicht näher spezifizierter Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA), Myokardinfarkt, arterielle Embolie, hämorrhagischer Schlaganfall, schwere Blutungen und weiterhin zusammengesetzte Endpunkte. Die Analyse wurde Propensity-Score-matched geführt, um miteinander vergleichbare Paare zu erhalten.

Die Ergebnisse waren erschütternd! In allen Endpunkten schnitten die NOAK signifikant schlechter ab als die VKA. Selbst die Mortalität war erhöht, was wie ein Alarmsignal wirken muss. Die Ergebnisse seien an dieser Stelle im Einzelnen noch einmal aufgeführt (siehe Tabelle 1).

Zusammenfassung der Ergebnisse zu [7]			
Ereignisse pro 100 Patientenjahre			
Art des Endpunktes	NOAK-Kohorte n = 37.439	VKA-Kohorte n = 37.439	Verhältnis der Ereignisraten (95 % KI, p-Wert) NOAK vs. VKA
Tod jeder Ursache	11,28	9,23	1,22 (1,17-1,28; p<0,001)
ischämischer Insult	2,18	1,15	1,90 (1,69-2,15; p<0,001)
Insult, nicht näher beziffert	0,11	0,05	2,04 (1,16-3,70; p<0,001)
TIA	0,99	0,65	1,52 (1,29-1,79, p<0,001)
Myokardinfarkt	1,33	1,06	1,26 (1,10-1,45; p<0,001)
arterielle Embolie	0,39	0,22	1,75 (1,32-2,32; p<0,001)
Blutungsinsult	0,47	0,50	0,94 (0,76-1,17; p=0,573)
schwere Blutungen	2,47	1,29	1,92 (1,71-2,15; p<0,001)



Die Reaktionen darauf waren unterschiedlich: Die Pharmaindustrie bemühte sich, methodische Fehler in der Studie anzuführen, wobei hier unter anderem fälschlich eine Argumentation verwendet wurde, die für klinische Studien, aber nicht für Kohortenstudien gilt. Andere wiederum stellten diese Studie in die „Krankenkassenecke“, die damit eigene Interessen verfolgte. Die wenigsten wurden hellhörig und hinterfragten die Ergebnisse in Hinblick auf die Versorgung der Patienten.

Aussagekräftige Kohortenstudien

Ende Mai 2018 erschien dann eine Studie im British Medical Journal, die sich mit einer offenen, prospektiven Kohortenstudie ebenfalls der Antikoagulation in der Realversorgung widmete [8]. Hier wurden zwei Kohorten untersucht: Über 100.000 Patienten mit Vorhofflimmern und fast 93.000 Patienten ohne Vorhofflimmern, die entweder mit VKA (Warfarin) oder NOAK (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban) antikoaguliert wurden. Der primäre Endpunkt waren schwere Blutungen, die zur Krankenhauseinweisung führten, andere spezifische Blutungen und Tod jeglicher Ursache.

Intrakranielle Blutungen waren unter Apixaban und Dabigatran in der Kohorte mit Vorhofflimmern niedriger als mit Warfarin, bei Rivaroxaban bestand kein Unterschied. In der Kohorte ohne Vorhofflimmern waren die intrakraniellen Blutungen unter Apixaban und Rivaroxaban niedriger als im Vergleichsarm, bei Apixaban auch andere Blutungen. In beiden Kohorten war jedoch die Mortalität unter Rivaroxaban erhöht (HR 1.19 beziehungsweise 1.51), aber ebenso unter niedrig dosiertem Apixaban (HR 1.27 beziehungsweise 1.34).

Bereits im Juni desselben Jahres kam die nächste Hiobsbotschaft aus der Realversorgung [9]. Eine Studie mit Realdaten der deutschen Krankenversicherung bei **Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern unter den NOAK Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban** einerseits und dem in Deutschland gebräuchlichen **Phenprocoumon**. Ausgewertet wurden das Blutungsrisiko, der ischämische Schlaganfall und die Mortalität jeglicher Ursache. Dabigatran verursachte weniger Blutungen als Phenprocoumon, beim ischämischen Schlagan-

fall gab es aber keinen Unterschied. Apixaban hatte auch weniger Blutungen, aber mehr ischämische Schlaganfälle als mit Phenprocoumon behandelte Patienten. Hinsichtlich Blutungen, die zur Hospitalisierung führten und ischämischen Schlaganfällen gab es zwischen Phenprocoumon und Rivaroxaban keinen Unterschied, jedoch war die Mortalität unter Rivaroxaban signifikant höher (HR 1.17).

Auch eine retrospektive Kohortenstudie aus Schottland, die im November 2018 im *British Journal of Clinical Pharmacology* publiziert wurde, fand eine erhöhte Mortalität unter Rivaroxaban im Vergleich zu Dabigatran und Apixaban [10].

Damit das Bild vollständig wird, sei auch eine retrospektive Kohortenstudie mit Daten deutscher Versicherter erwähnt, die Prof. Dr. med. Stefan Hohnloser durchführte und die NOAK Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban sowie Phenprocoumon hinsichtlich folgender Endpunkte miteinander verglich: Schlaganfall, systemische Embolie und Blutungen, die zur Hospitalisierung führten [11]. Hohnloser fand im Ergebnis für alle drei NOAK weniger Schlaganfälle und systemische Embolien sowie weniger intrakranielle Blutungen als unter Phenprocoumon, was im Gegensatz zu den anderen jüngst publizierten Studien steht. Allerdings wurde der wichtigste Endpunkt, nämlich Tod jeglicher Ursache, hier gar nicht untersucht. Erwähnt sei auch, dass ein Co-Autor Angestellter der Firma Pfizer (Hersteller von Apixaban; Anmerkung der Redaktion) ist.

Bei diesen widersprüchlichen Ergebnissen war es nur konsequent, dass die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns dieses Thema auf eine andere Ebene hob und den Wunsch nach einer unabhängigen Auswertung aller Daten von GKV-Versicherten mit Vorhofflimmern an das Zentralinstitut für die vertragsärztliche Versorgung (ZI) in Berlin herantrug. Der Vorstand des ZI sah ebenso die Wichtigkeit einer umfassenden Analyse und genehmigte das Projekt. Ende Februar kam der erste Zwischenstand: Die aktuellen (rohen) Ergebnisse weisen auf einen Vorteil der Vitamin-K-Antagonisten hinsichtlich der gewählten Endpunkte Schlaganfall, Embolie, Thrombose, Blutung, Tod gegenüber den NOAK hin.

Dieser Vorteil bleibt auch bei Berücksichtigung der Komorbiditäten bestehen. Ob es sich hierbei jedoch um einen Selektionseffekt (unterschiedliche Ausgangssituation der Patientenkollektive) handelt, wird noch untersucht. Auch weitere mögliche verzerrende Effekte müssen noch umfassend analysiert werden.

Fazit

Fasst man diese Erkenntnisse zusammen, so muss man feststellen, dass die GKV in Deutschland viel Geld ausgibt für einen Effekt, der für die Patienten negativ sein kann. Um aber beim Credo des Editorials dieser Ausgabe von KVB FORUM zu bleiben: Diese Ergebnisse spiegeln nicht wider, dass NOAK grundsätzlich schlechter sind als VKA. Man kommt eher zu der Vermutung, dass sie nicht wirklich effektiv eingesetzt werden. Da spielt die Indikation eine wichtige Rolle, aber ebenso die Dosierung und die Compliance des Patienten. Wurden beispielsweise in den klinischen Studien bei lediglich fünf bis sechs Prozent der Patienten die niedrigen Dosierungen eingesetzt, sind es in der Realversorgung eher zehnmal so viele – vielleicht aus Angst vor Blutungen? Aber der Schutzeffekt fehlt dann häufig vollends. Eine weitere Frage betrifft die Therapie der Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1. Ist hier das Risiko für eine Blutung nicht eventuell höher als die Verhinderung eines Schlaganfalls oder einer Embolie?

Ein ganz großes Fragezeichen steht hinter der Compliance der Patienten. Gerade bei Patienten mit einem unsicheren kooperativen Verhalten ist die Kontrolle des INR-Werts ein probates Mittel, um Sicherheit über seinen Gesundheitszustand zu erhalten. Ein großer Schritt in Richtung Qualität wäre das Messen der antikoagulatorischen Aktivität auch bei NOAK – selbst wenn dann ein Werbeargument weniger bleibt.

Fest steht jedenfalls eines: Jedem Patienten mit Vorhofflimmern ein NOAK zu verabreichen und zu meinen, man wäre seiner therapeutischen Verantwortung gerecht geworden, greift zu kurz. Da hilft auch der Verweis auf Leitlinien wenig, die lediglich den Stand des Wissens zusammenfassen, aber keinesfalls eine Handlungsanweisung für jeden individuellen Fall sind. Es ist ärztliche Kunst gefragt, jedem Patienten das für seine

Bedürfnisse geeignetste und effektivste Arzneimittel zu verordnen.

Johann Fischaleck
 Fachapotheker für Klinische Pharmazie
 Teamleiter Arzneimittel
 Referat Vertrag und Arzneimittel
 Kassenärztliche Vereinigung Bayerns

Dieser Artikel ist erstmals in KVB FORUM, Ausgabe 4/2019 erschienen.

- [1] M.R.Patel et al., N Engl J Med 2011;365:883-91
- [2] Ch. B. Granger et al., N Engl J Med 2011;365:981-92
- [3] H.R. Büller et. al., N Engl J Med 2013; 369:1406-1415
- [4] Leitfaden der AKdÄ zur oralen Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern, 2., überarbeitete Auflage, September 2016
- [5] Ioannidis, J.P.A.: Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes 2018, 11, e004889 AMB Nr. 1 2019, 53, 08DB01
- [6] Alok A. Khorana, N Engl J Med 2019; 380:720-728
- [7] Sabrina Müller et al.: Real-world effectiveness and safety of oral anticoagulation strategies in atrial fibrillation: a cohort study based on a German claims dataset; Pragmatic and Observational Research 2018:9 1–10
- [8] Yana Vinogradova et al.: Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care; BMJ 2018;362:k2505
- [9] Mariam Ujeyl, Ingrid Köster et al.: Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation; European Journal of Clinical Pharmacology [https:// doi.org/10.1007/s00228-018-2504-7](https://doi.org/10.1007/s00228-018-2504-7)
- [10] Müller, Tanja et al.: Comparative safety and effectiveness of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in clinical practice in Scotland; Br J Clin Pharmacol (2018) DOI:10.1111/bcp.13814
- [11] Hohnloser, S.H. et al.: Thromb Haemost. 2018 Mar;118(3):526-538

Kostenvergleich der Medikamente bei schubförmiger Multipler Sklerose

Entsprechend der europäischen Leitlinie (1) soll die Therapie bei schubförmiger MS frühzeitig beginnen und Interferon beta-1b, Interferon beta-1a bzw. Glatiramer sind die Basismedikamente bei schubförmiger MS. Die fakultativ notwendige Folgetherapie mit Teriflunomid, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab oder Ocrelizumab ist von der

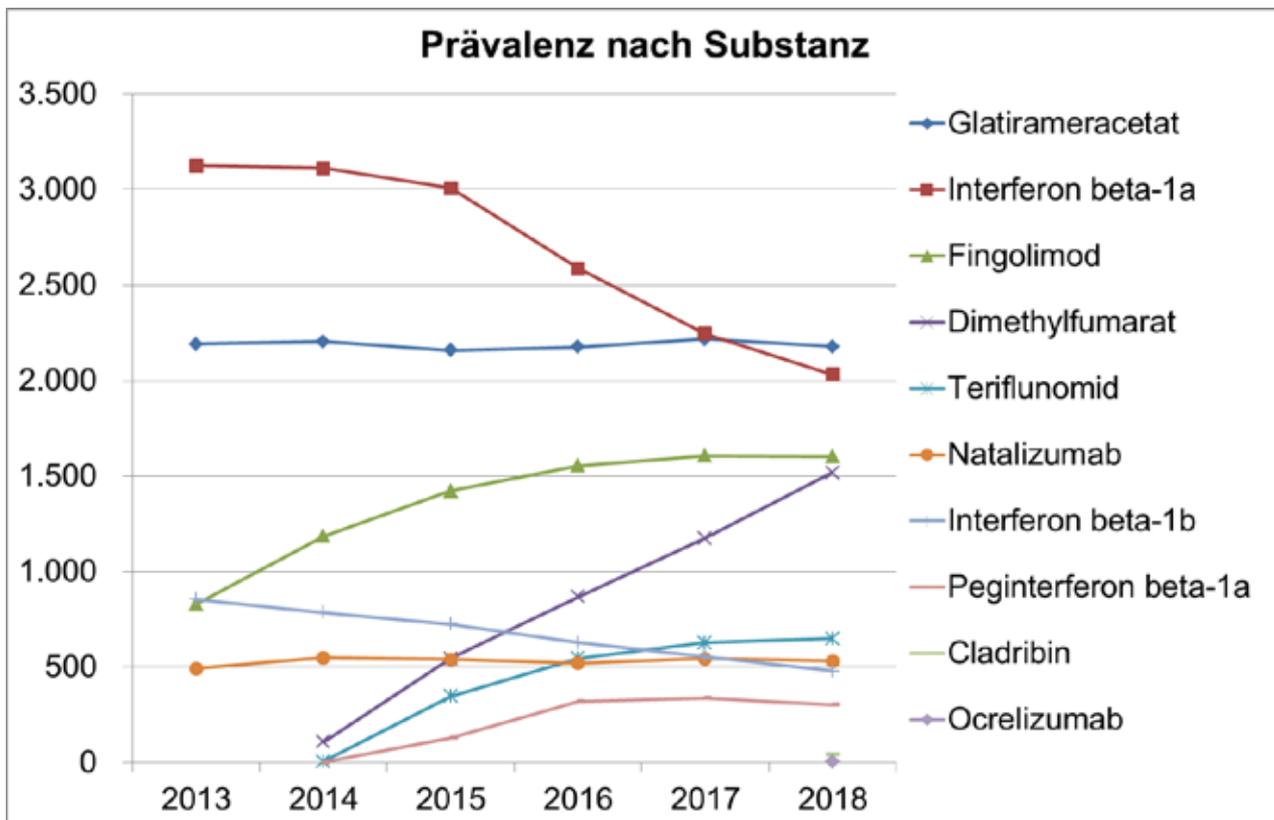
Patientencharakteristik, den Begleiterkrankungen, der Schwere der Erkrankung und dem Medikamentennebenwirkungsprofil abhängig. Während sich die medizinische Bewertung der Stufentherapie in den letzten Jahren nicht verändert hat, haben sich die Medikamentenkosten für Glatiramer seit der Verfügbarkeit von Nachfolgepräparaten zu Copaxone deutlich reduziert:

Wirkstoff (Darreichungsform)	Einnahmefrequenz	Handelsname	KVP/Pkg.
Glatirameracetat Injektion (s.c.)	40 mg 3x/Woche oder 20 mg 1x/Tag	Perscleran 40mg Perscleran 20mg Copaxone 40mg PM Copaxone 20mg	€ 266,10 € 390,35 € 605,05 € 555,60
Teriflunomid Filmtabletten (p.o.)	14 mg/Tag	Aubagio	€ 789,05
PEG-INF-beta 1a Injektion (s.c.)	125 µg/2 Wochen	Plegridy	€ 789,05
Dimethylfumarat (p.o.)	240 mg 2x/Tag	Tecfidera PM	€ 1.092,80
Interferon-beta 1a Injektion (i.m.)	30 µg/Woche	Avonex	€ 824,70
Interferon-beta 1b Injektion (s.c.)	250 µg/2 Tage	Betaferon	€ 934,65
Interferon-beta 1a Injektion (s.c.)	22 µg oder 44 µg 3x/Woche	Rebif	€ 1.037,70
Cladribin (p.o.)	3,5 mg/kg 2 Jahre*)	Mavenclad PM	€ 13.278,05
Ocrelizumab (i.v.)	600 mg/6 Monate	Ocrevus PM	€ 5.479,40
Natalizumab (i.v.)	300 mg/4 Wochen	Tysabri	€ 1.515,00
Fingolimod (p.o.)	0,5 mg/Tag	Gilenya	€ 1.637,40

*) lt. Fachinformation: „Die empfohlene kumulative Dosis von MAVENCLAD beträgt 3,5 mg/kg Körpergewicht über 2 Jahre. (...). Nach Abschluss der zwei Behandlungsphasen ist keine weitere Behandlung mit Cladribin in den Jahren 3 und 4 erforderlich“

Die errechneten Therapiekosten pro Patient und Jahr reichen von 3.468,80 EUR für Perscleran 40 mg bis zu 21.286,20 EUR für Gilenya (Basis KVP). Die Reihung in der Tabelle entspricht den effektiven Jahrestherapiekosten der angeführten Produkte.

Von den Neurologen in Österreich wird dies in ihrem Ordnungsverhalten auch berücksichtigt. 2018 war die kostengünstigste Substanz Glatiramer auch jene, mit der die meisten MS-Patienten behandelt wurden:



1 Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F:ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis.

Mult Scler. 2018 Jan 1;1352458517751049

<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1352458517751049> Zugriff am 26.3.2019

Eur J Neurol. 2018 Feb;25(2):215-237

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.13536/epdf> Zugriff am 26.3.2019

Zulassungseinschränkungen von Motilium (Domperidon)

Im März 2019 informierte das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, dass die **Zulassung für Kinder unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht von unter 35 kg gestrichen** wurde. **Kontraindiziert** ist Motilium u.a. bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen, bei Patienten mit signifikanten Elektrolytstörungen oder zugrundeliegenden Herzerkrankungen wie kongestiver Herzinsuffizienz und bei gemeinsamer Verabreichung mit QT-verlängernden Arzneimitteln (1). Bereits 2011 informierte das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (2) u.a., dass

- epidemiologische Studien gezeigt haben, dass Domperidon mit einem erhöhten Risiko von schwerwiegenden ventrikulären Arrhythmien oder plötzlichem Herztod verbunden sein könnte
- das Risiko für eine QTc Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien ein bekanntes kardiales Risiko ist und auch bereits in der Fachinformation für alle Arzneimittel mit dem Wirkstoff Domperidon angeführt wird
- das Risiko für schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien oder für plötzlichen Herztod bei Patienten im Alter über 60 Jahren oder mit Tagesdosen von mehr als 30 mg erhöht sein könnte
- Domperidon bei Erwachsenen und Kindern in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden sollte

und 2014 wurde der Warnhinweis wiederholt (3).

Abrechnungsdaten der SV-Träger für 2018:

Altersgruppe	Patienten
0-4 Jahre	668
5-9 Jahre	968
10-14 Jahre	1.090
15-64 Jahre	17.288
über 65 Jahre	14.255

Da die Kassenpreise von Motilium 10 mg Filmtabl. zu 10 Stück und Motilium 1 mg/ml orale Susp. 200ml jeweils unter der Selbstbehaltsgrenze der Rezeptgebühr liegen, zeigen die Abrechnungsdaten der SV-Träger nur einen Teil der tatsächlichen Patientenversorgung mit Motilium. Die Vorgaben der Zulassungsbehörde sind mit der Zielsetzung der Patientensicherheit umzusetzen.

- 1 https://www.basg.gv.at/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&g=0&t=0&hash=2ce-1a4e515426baf87a276871f-9378bc98a86f7f&file=fileadmin/user_upload/190313_Domperidon_Motilium.pdf
- 2 https://www.basg.gv.at/fileadmin/_migrated/content_uploads/111129_Motilium_01.pdf
- 3 https://www.basg.gv.at/fileadmin/_migrated/content_uploads/140901_Domperidon.pdf

Für Sie gelesen:

Behandlungspfad nicht-spezifischer Rückenschmerz auf Primärversorgungsebene

Kürzlich wurde der vom Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung (IAMEV) der Medizinischen Universität Graz im Auftrag des Hauptverbands der österreichischen Sozialversicherungsträger erstellte Behandlungspfad für Patientinnen und Patienten mit nicht-spezifischem Rückenschmerz in Österreich publiziert. (1)

Ziel des von einem Team um Univ.-Prof. Dr. med. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch erarbeiteten Behandlungspfads ist die Ermöglichung eines einheitlichen und evidenzbasierten Vorgehens auf Primärversorgungsebene. Die wissenschaftliche Basis für die Behandlungspfade bildeten dabei 9 nationale bzw. internationale evidenzbasierte Leitlinien zum Management von Personen mit unspezifischen Rückenschmerzen, welche über eine systematische Recherche in Leitliniendatenbanken und Medline identifiziert wurden. Daraus wurden insgesamt 482 relevante Empfehlungen extrahiert, die dann thematisch gruppiert und zu Kernaussagen zusammengefasst wurden. Auf Basis dieser Kernaussagen wurde abschließend ein Behandlungspfad für Personen mit unspezifischen Rückenschmerzen für Österreich entwickelt.

Der Pfad besteht aus einem grafisch aufbereiteten Algorithmus sowie begleitenden Infoboxen. Neben allgemeinen Grundsätzen in der Versorgung von Personen mit unspezifischen Rückenschmerzen werden vor allem die Themen des diagnostischen Vorgehens (u.a. Bildgebung), nicht-medikamentöser und medikamentöser Therapien sowie multimodaler Schmerztherapieprogramme behandelt. Tätigkeitsbereiche, bei denen die Koordination verschiedener Versorgungsebenen empfohlen wird, sind im Behandlungspfad speziell gekennzeichnet.

Die wichtigsten Inhalte des Behandlungspfads zum Vorgehen bei nicht-spezifischem Rückenschmerz:

- Die Hauptkoordination für den gesamten Versorgungsprozess sollte durch eine Ärztin/einen Arzt erfolgen. Diese/dieser gilt als erste Anlaufstelle für die Erkrankten und koordiniert sämtliche Behandlungsschritte.
- Im Zuge einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung erfolgt die **Differenzierung zwischen spezifischen und nicht-spezifischen Rückenschmerzen**. Extravertebrogene Ursachen sollen erkannt und die Wahrscheinlichkeit abwendbarer gefährlicher Erkrankungen abgeschätzt werden.
- **Warnhinweise** für gefährliche Verläufe - **Red Flags** - bei Rückenschmerzen werden aufgelistet, bei deren Vorliegen je nach Verdachtsdiagnose die weiterführende Abklärung mittels bildgebender Verfahren, Labordiagnostik bzw. Überweisung an eine Fachärztin/einen Facharzt oder eine Spezialambulanz, indiziert sind.
- Finden sich durch Anamnese und körperliche Untersuchung **keine Warnhinweise** auf gefährliche Verläufe oder andere ernstzunehmende Pathologien, sollen vorerst keine weiteren diagnostischen Maßnahmen durchgeführt werden.
- Da die Beschwerden bei akuten nicht-spezifischen Rückenschmerzen häufig selbst limitierend sind, reichen beim Großteil der Personen eine Beratung und symptomorientierte Akutversorgung aus, wobei in erster Linie **nicht-medikamentöse Interventionen** wie z.B. Ausdauer-/Krafttraining, Dehnungsübungen und Wärmetherapien empfohlen werden. Die Patientinnen/Patienten sollen dabei die Aktivitäten des täglichen Lebens fortsetzen und körperlich aktiv sein.

- Zeigen nicht-medikamentöse Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg, kann zusätzlich eine **medikamentöse Therapie** primär mit NSAR in Betracht gezogen werden. Medikamente sollen in der niedrigsten wirksamen Dosierung und so kurz wie möglich angewendet werden. Invasive Maßnahmen werden bei nicht-spezifischem Rückenschmerz generell nicht empfohlen.
- Bestehen nach **2 bis 4 Wochen** trotz leitliniengerechter Therapie anhaltende nicht-spezifische Rückenschmerzen, sollen psychosoziale und arbeitsplatzbezogene Risikofaktoren für eine Chronifizierung erhoben werden.
- Bei anhaltenden Schmerzen nach **4 bis 6 Wochen** trotz leitliniengerechter Therapie soll ein weiterführendes Assessment zur weiteren Therapieplanung und Abklärung, ob bildgebende Verfahren, Labordiagnostik bzw. eine Überweisung an eine Fachärztin/einen Facharzt oder eine Spezialambulanz indiziert sind, erfolgen. Die Wiederholung der Bildgebung ohne relevante Änderung des klinischen Bildes soll nicht erfolgen.
- Bei weiterhin anhaltenden nicht-spezifischen Rückenschmerzen **nach 12 Wochen** (chronisch) können neben den oben genannten Maßnahmen weitere nicht-medikamentöse Therapien eingesetzt werden. Opioide können bei chronischen nicht-spezifischen Rückenschmerzen für 4 bis 12 Wochen angewendet werden. Eine längerfristige Anwendung sollte nur dann erfolgen, wenn unter der zeitlich befristeten Therapie die Schmerzen und/oder die körperliche Beeinträchtigung klinisch relevant reduziert wurden und maximal geringe Nebenwirkungen auftraten.

Literatur

- (1) A. Siebenhofer-Kroitzsch et al.: Behandlungspfad: Nicht-spezifischer Rückenschmerz auf Primärversorgungsebene, Online unter <http://www.hauptverband.at/cdscontent/load?contentid=10008.674365&version=1551778913> und <http://www.hauptverband.at/cdscontent/load?contentid=10008.674366&version=1551778914> (Zugang am 26.04.2019)

