

Ökonomie in der Praxis

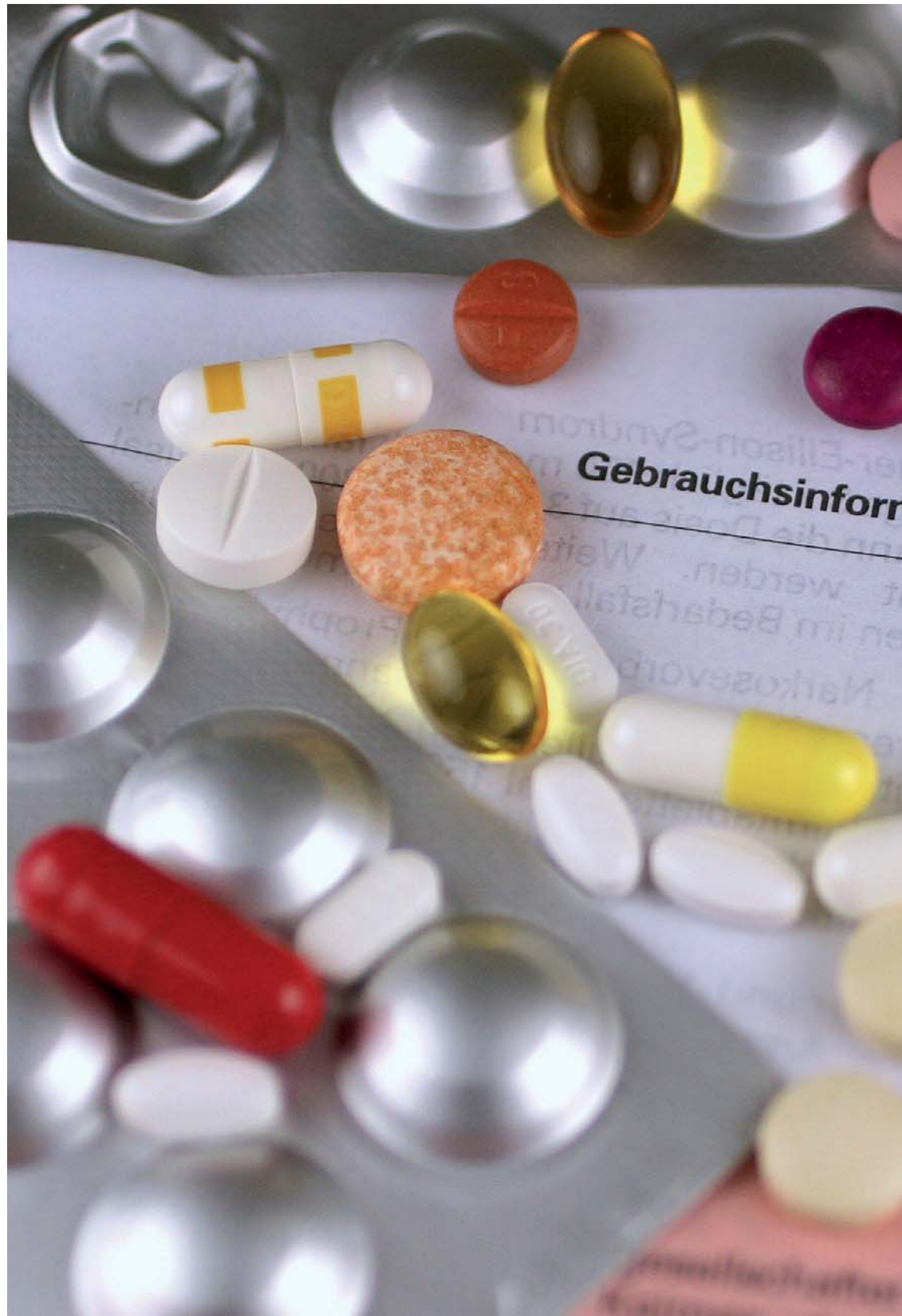
1_2008

■ Serviceblatt für Behandlungsökonomie

ACE-Hemmer oder
Angiotensin-II-
Antagonisten 2

Unerwünschte
Wirkungen und
Qualitätsmängel
bei
Arzneimitteln 4

Prävention der
infektiösen
Endokarditis 6



ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Antagonisten?

Die Angiotensin-Rezeptor-Blocker bzw. Angiotensin-II- (AT-II-) Antagonisten haben laut Erstattungskodex die IND-Regel „wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden“ und sind daher keine Alternative zu den ACE-Hemmern sondern eine Folgetherapie bei Unverträglichkeit.



Der derzeitige Verordnungsanteil von fast 30 Prozent liegt allerdings weit höher als es den publizierten Daten zur ACE-Hemmer-Unverträglichkeit entspricht. Die österreichischen Ärzte rezeptieren daher oft auch dann einen AT-II-Antagonisten, wenn noch keine ACE-Hemmer-Unverträglichkeit vorliegt.

Mit einer Analyse aus den Abrechnungsdaten der SV-Träger und Abgleich mit publizierten Daten (4) soll das Verordnungsverhalten der österreichischen Ärzte evaluiert werden und der Einfluss auf die medizinische und wirtschaftliche Versorgungsqualität zur Diskussion gestellt werden.

Klinische Vergleichsstudien ACE-Hemmer zu AT-II-Antagonisten

In einer Übersichtsarbeit (1), die 19 Studien mit insgesamt über 31.000 Patienten zusammenfasst, wird angeführt, dass die AT-II-Antagonisten gegenüber

den ACE-Hemmern weder die Mortalität noch die Herzinfarktrate reduzieren, und die Autoren halten fest, dass die ACE-Hemmer Mittel der Wahl bleiben.

Eine weitere Übersichtsarbeit (2), die 21 ACE-Hemmer-Studien und 5 Studien mit AT-II-Antagonisten mit insgesamt über 137.000 Patienten inkludiert, weist auf die Gleichwertigkeit in den Parametern Schlaganfall und Herzinsuffizienz hin. Gleichzeitig zeigt die Metaanalyse günstigere Ergebnisse für ACE-Hemmer in den Ergebnisparametern Herzinfarkt und kardiovaskuläre Mortalität.

Autoren der renommierten Harvard Medical School Boston haben die Einjahresüberlebensrate nach akutem Herzinfarkt in Abhängigkeit von der Therapie mit einem ACE-Hemmer oder AT-II-Antagonisten unter Praxisbedingungen außerhalb von klinischen Studien untersucht (3). Im Ergebnis wird festgehalten, dass es keinen Unterschied in der Einjahresmortalität zwischen den Substanzklassen gibt.

Verfügbarkeit der AT-II-Antagonisten im Gesundheitssystem

Der klinische Nutzen der beiden Substanzklassen ist gut dokumentiert. In der Zulassung der Hauptindikationen Hypertonie und Herzinsuffizienz gibt es daher keine relevanten Unterschiede. Sehr groß ist der Unterschied allerdings in den Therapiekosten. Die meisten ACE-Hemmer wie Enalapril, Lisinopril, Fosinopril oder Ramipril haben Monatstherapiekosten von unter zehn Euro. Dem gegenüber betragen die Monatstherapiekosten der AT-II-Antagonisten mehr als das Doppelte. Aus diesem Grund beinhalten einerseits Therapieempfehlungen zur Differentialtherapie mit ACE-Hemmern/AT-II-Antagonisten die Empfehlung zur Beachtung der Wirtschaftlichkeit, und andererseits wird in vielen Gesundheitssystemen eine Stufentherapie vorgegeben, z. B. AT-II-Antagonisten nur dann, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden.

In einer rezenten Publikation (4) wurden die Auswirkungen dieser Stufentherapie vorgestellt. In den Gesundheitssystemen mit der Vorgabe einer Stufentherapie liegt der Anteil der Patienten mit Neueinstellungen auf einen AT-II-Antagonisten bei 19 Prozent und 81 Prozent erhalten einen ACE-Hemmer. Zum Vergleich liegt der Anteil an Patienten mit AT-II-Antagonisten in einem Gesundheitssystem ohne Stufentherapie bei 26 Prozent und der Anteil der ACE-Hemmer-Patienten bei 74 Prozent. Wenn in relevanten Übersichtsarbeiten die Stufentherapie wie z. B. IND „wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden“ unterstützt wird, wie sieht die Realversorgung in Österreich aus?

Österreichische Versorgungsdaten 2006

In Österreich liegt der Verordnungsanteil der AT-II-Antagonisten bei 28 Prozent. Eine Stichprobe bei über 2.500 Patientendaten zeigt, dass der Verordnungsanteil in sehr guter Näherung dem Patientenanteil entspricht. Trotz der IND-Regel für die AT-II-Antagonisten entspricht das Verordnungsverhalten in Österreich einem

Bundesweite Daten 2006

	ACE-Hemmer	AT-II-Antagonisten
Verordnungen	7.422.547	2.820.923
Kosten	83.299.181,00	83.817.339,00
Kosten pro Verordnung	11,22	26,17

Stichprobenanalyse

von 930 Patientendaten mit Ersteinstellung auf einen ACE-Hemmer oder AT-II-Antagonisten im 4. Quartal 2006

Diagnose	Patienten	Anteil in %
RR	792	85,0
RR+KHK	78	8,5
KHK	31	3,4
RR+CHF	18	2,0
CHF	6	0,7
CHF+KHK	3	0,3
RR+CHF+KHK	2	0,2
gesamt	930	

Legende: RR Hypertonie
KHK koronare Herzkrankheit
CHF Herzinsuffizienz (congestive heart failure)

Zuordnung der Diagnosen zur Substanzklasse bei Ersteinstellung

Diagnosen	ACE-Hemmer		AT-II-Antagonist		ACE-Hemmer und AT-II-Antagonist	
	Patienten	Anteil in %	Patienten	Anteil in %	Patienten	Anteil in %
RR	673	86,1	109	79,0	10	100
RR+KHK	62	7,9	16	11,6		
KHK	25	3,2	6	4,3		
RR+CHF	12	1,5	6	4,3		
CHF	6	0,8				
CHF+KHK	2	0,3	1	0,7		
RR+CHF+KHK	2	0,3				
gesamt	782		138		10	

Gesundheitssystem ohne Stufenregelung. Mit durchschnittlichen Kosten pro Verordnung von 11,22 Euro für ACE-Hemmer und 26,17 Euro für AT-II-Antagonisten wäre auch in Österreich die Grundlage für eine strikte Einhaltung der Stufenregelung gegeben.

Die Erhebung der zugehörigen Diagnosen aus den Abrechnungsdaten von 930 Patienten mit Ersteinstellung auf einen ACE-Hemmer oder AT-II-Antagonisten im 4. Quartal 2006 zeigt, dass der überwiegende Anteil an Patienten die (Zweit-) Diagnose Hypertonie hat und nur jeder 20. Patient bei der Ersteinstellung keine Hypertonie hat. Die Erhebung zeigt allerdings auch, dass der Anteil an Ersteinstellungen auf einen AT-II-Antagonisten mit 15 Prozent weit unter dem Verordnungs- und Patientenanteil von 28 Prozent bei allen Patienten, die mit einem ACE-Hemmer oder AT-II-Antagonisten versorgt werden, liegt. Diese zusätzlichen 13 Prozent, die im Therapieverlauf von einem ACE-Hemmer auf einen AT-II-Antagonisten umgestellt werden, können großteils mit der Inzidenz an ACE-Hemmer-Unverträglichkeiten argumentiert werden. *Red.*

Die IND-Regel „wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden“ wird oft nicht eingehalten, da der Verordnungsanteil der AT-II-Antagonisten in Österreich vergleichbar ist mit Gesundheitssystemen ohne Stufentherapie. Würde der Verordnungsanteil der AT-II-Antagonisten von derzeit 28 Prozent auf 20 Prozent gesenkt werden, würde sich die soziale Krankenversicherung über 11 Millionen Euro jährlich an Medikamentenausgaben ersparen.

Literatur

- 1 McDonald M, Simpson S, Ezekowitz J, Gyenes G, Ross T, Tsuyuki R: *Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review.* *BMJ* 2005; 331. 873 Online im Internet: URL: <http://www.bmj.com/cgi/reprint/331/7521/873> (Zugriff am 18.3.2008)
- 2 Brookes L: *New Evidence of Blood Pressure-Independent Effects for Agents Acting via the Renin-Angiotensin System: Analyses From The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.* Program and abstracts from the Fifteenth European Meeting on Hypertension, June 17-21, 2005, Milan, Italy. Plenary session Online im Internet: URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/507293> (Zugriff am 18.3.2008)
- 3 Winkelmayr WC, Fischer MA, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J: *Angiotensin Inhibition After Myocardial Infarction: Does Drug Class Matter?* *J Gen Intern Med* 2006; 21:1242-1247
- 4 Yokoyama K, Yang W, Preblich R, Frech-Tamas F: *Effects of a Step-Therapy Program for Angiotensin Receptor Blockers on Antihypertensive Medication Utilization Patterns and Cost of Drug Therapy.* *J Manag Care Pharm.* 2007;13,3:235-44.



Unerwünschte Wirkungen und Qualitätsmängel bei Arzneimitteln

Immer wieder wird den österreichischen Krankenversicherungsträgern von ihren VertragsärztInnen über Qualitätsmängel und vermutete Nebenwirkungen von Arzneimitteln berichtet.

- Wie sollte der Prozess der Meldung dieser Probleme optimalerweise aussehen, um auch deren zentrale Erfassung und Weiterverfolgung zu gewährleisten?
- Wer ist für die Erfassung und Bewertung von derartigen Mängeln eigentlich zuständig, und an wen können sich Angehörige der Gesundheitsberufe wenden, wenn sie einen Mangel oder eine vermutete Nebenwirkung melden wollen?

Rechtliche Grundlagen

Der Vorgang zur Meldung vermuteter Nebenwirkungen und Qualitätsmängel ist festgelegt in § 75a, §75b und §75c des Arzneimittelgesetzes und wird spezifiziert durch die Pharmakovigilanz-Verordnung 2006. Meldepflichtig sind Angehörige von Gesundheitsberufen, wie Ärzte und Apotheker sowie Großhändler und Zulassungsinhaber von Arzneispezialitäten.

Gemeldet werden müssen:

- Vermutete schwerwiegende Nebenwirkungen,
- Häufig beobachteter unsachgemäßer Gebrauch und schwerwiegender Missbrauch,
- Qualitätsmängel, wenn dadurch eine Gefährdung von Leben oder Gesundheit von Menschen zu befürchten ist.

Dabei ist die „schwerwiegende Nebenwirkung“ definiert als Nebenwirkung, die tödlich oder lebensbedrohlich ist, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler hervorruft.

Zulassungsinhaber sind verpflichtet, eigene Pharmakovigilanzverantwortliche zu bestellen, deren Aufgabe es unter anderem ist, sämtliche Informationen über vermutete Nebenwirkungen zu sammeln und Berichte über vermutete schwerwiegende Nebenwirkungen schnellstmöglich an die zuständigen Behörden zu melden.

Darüber hinaus sind Zulassungsinhaber verpflichtet, ausführlich Aufzeichnungen über alle, auch über nicht schwerwiegende, ihnen bekannt gewordene Nebenwirkungen zu führen, die in Form eines regelmäßig aktualisierten Berichts über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (Periodic Safety Update Report, PSUR) an die Behörde weitergeleitet werden. Je kürzer ein Arzneimittel auf dem Markt ist, desto häufiger müssen PSURs erstellt werden. Dies gewährleistet die Sicherheit gerade bei Arzneimitteln, für die noch keine oder nur limitierte Langzeiterfahrungen vorliegen.

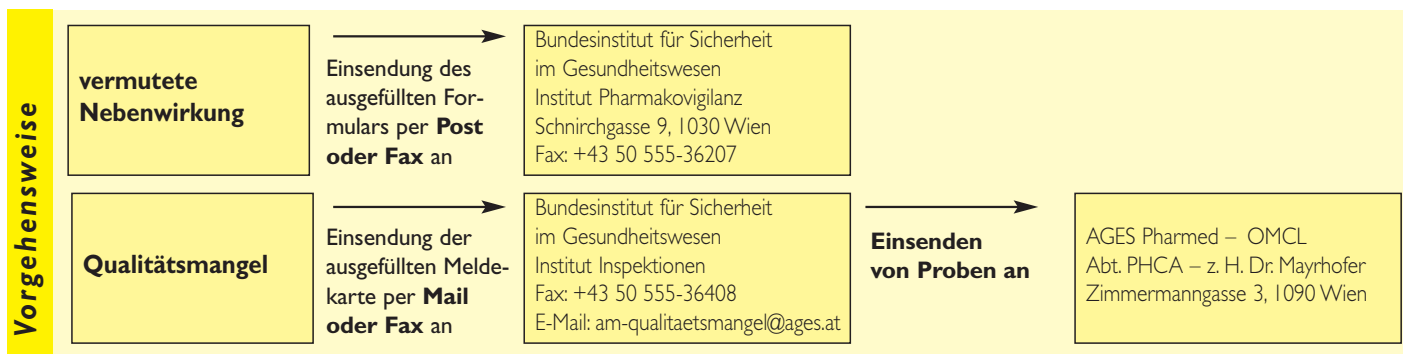
Ablauf der Meldungen

Formalrechtlich sind Meldungen an das „Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen“ zu richten, dessen operative Agenden jedoch von der AGES PharmMed übernommen werden. Dabei ist zwischen der Meldung einer vermuteten Arzneimittel-Nebenwirkung und jener eines Qualitätsmangels, der für die Arzneimittelsicherheit von Bedeutung sein könnte, zu unterscheiden:

Die Meldung einer vermuteten **Arzneimittel-Nebenwirkung** erfolgt mittels des eigens dafür aufgelegten Formulars, das einschließlich Freiumschlägen von der AGES PharmMed bezogen werden kann oder auf der Website der AGES (www.ages.at) unter dem Menüpunkt „Das Unternehmen/Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/Formulare“ zur Verfügung steht.

Eine Meldung gilt als valide, wenn vier Minimal Kriterien erfüllt sind:

- Angaben zur betroffenen Person, wie z. B. Alter, Geschlecht, Gewicht und Initialen. Diese Angaben sind nicht nur für die Beurteilung der Meldung, sondern auch zur Vermeidung von Doppelmeldungen notwendig.
- Beschreibung der Nebenwirkung, deren Verlauf, Ausgang und Behandlung,
- Das verwendete Arzneimittel, seine Dosierung, Dauer, Art und Grund der Anwendung,



- Name und Kontaktdetails des Melders für eventuelle Rückfragen.

Zur Beurteilung einer Meldung sind folgende weitere Angaben hilfreich:

- Weitere Erkrankungen und die Grundkrankheit des Patienten,
- Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Nebenwirkung und Arzneimittel.

Sämtliche Meldungen werden dabei selbstverständlich vertraulich behandelt. Aus den Nebenwirkungsmeldungen ergeben sich keinerlei negative Konsequenzen für den Melder.

Für **Meldungen von Qualitätsmängeln** steht eine eigene Meldekarte auf der Website der AGES (www.ages.at) unter dem Menüpunkt „Das Unternehmen/Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/Formulare“ zur Verfügung.

Anzugeben sind darauf Informationen zu

- Herkunft der Meldung
- Produkt und Chargennummer, bei dem der Qualitätsmangel aufgetreten ist
- Art und Ausmaß des Mangels
- Betroffene bzw. geplante Maßnahmen

Bei Defekten von Arzneimitteln ist es für die Aufarbeitung unbedingt notwendig, das Mangel-Exemplar im Original einzuschicken. Der Einsender erhält als Antwort einen Proben-Entnahmeschein, mit dem er die eingesandte Arzneispezialität über eine konzessionierte Apotheke vom Zulassungsinhaber ersetzt bekommt. Aus diesem Grund ist von der Zusendung defekter Arzneimittel an die österreichischen Krankenversicherungsträger abzuraten.

Informationen zur Sicherheit von Arzneimitteln im Internet

- Amtliche Nachrichten des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen: <http://tinyurl.com/2hfqg3>
- Bad Drug News von Infomed (kritische und von der Industrie unabhängige Arzneimittelinformation für Fachleute im Gesundheitsbereich): <http://www.infomed.org/bad-drug-news/index.php>
- Sicherheitsinformationen der FDA zu Arzneimitteln: <http://www.fda.gov/cder/drug/DrugSafety/DrugIndex.htm>
- Informationen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Thema Arzneimittelsicherheit: <http://www.akdae.de/20/index.html>

Nebenwirkungen, die sehr selten oder nur unter bestimmten Bedingungen auftreten, zeigen sich häufig erst in der praktischen Anwendung von Arzneimitteln. Nur die systematische Erfassung von Nebenwirkungen erlaubt eine ständige Abwägung des Nutzens eines Arzneimittels gegenüber einem möglichen Risiko. Praktizierende Anwender von Humanarzneimitteln leisten durch Ihre Meldungen einen direkten Beitrag zur Arzneimittelsicherheit und spielen damit eine zentrale Rolle im Pharmakovigilanzsystem. Ihre Beobachtungen schaffen die Basis, auf der Behörden Ihnen und Ihren Kollegen Informationen für die sichere Anwendung von Arzneimitteln geben können. *Red.*

Obwohl diese Informationen selbstverständlich auch für die österreichischen Krankenversicherungsträger von Interesse sind, gilt als primärer Ansprechpartner die AGES PharmMed. Nur so wird gewährleistet, dass die Meldungen zentral erfasst und die notwendigen Maßnahmen eingeleitet werden.

Prävention der infektiösen Endokarditis

Neue Leitlinien der American Heart Association (AHA)¹⁾

Die Erarbeitung der Evidenz, die eine Antibiotikaprofylaxe zur Prävention der infektiösen Endokarditis bei bestimmten kardialen Grunderkrankungen (Info 2) und Eingriffen (Info 1) rechtfertigt, ist bekanntermaßen schwierig. Die seit 1955 regelmäßig veröffentlichten Richtlinien der AHA werden daher immer wieder dem aktuellen Wissensstand angepasst (Info 1), wenn auch weiterhin klar sein muss, dass die Effektivität der Prophylaxe nach wie vor nicht hinreichend belegt ist.



Die AHA-Autoren halten daher eine Antibiotikaprofylaxe nur noch bei den kardialen Grunderkrankungen für sinnvoll, bei denen das Auftreten einer infektiösen Endokarditis mit einem höchsten Risiko für einen ungünstigen Verlauf verbunden ist. **Dadurch können nur mehr wenige Patientengruppen definiert werden, bei denen eine Endokarditisprophylaxe erforderlich ist** (Info 2).

Als Standardantibiotikum bei oraler Medikation gilt nach wie vor Amoxicillin als Einmalgabe 30 bis 60 Minuten vor dem Eingriff bis maximal zwei Stunden danach, bei Allergie gegen Penicilline alternativ Clindamycin, Cefalexin oder ein anderes orales Cephalosporin der ersten Generation sowie Azithromycin oder Clari-

thromycin. Für eine parenterale Applikation sind Cefazolin, Ceftriaxon oder Clindamycin geeignet.

Info 1 **Endokarditis-Prophylaxe: Die wichtigsten Änderungen der AHA-Leitlinie auf einen Blick**

- Antibiotikaprofylaxe für alle Eingriffe an den Zähnen, die mit einer Manipulation am Zahnfleisch oder den Zahnhälsen einhergehen oder zu einer Perforation der Mundschleimhaut (z. B. Biopsien, Entfernung von Nahtmaterial oder Einbringen von festen Klammern) führen können und nur bei Patienten mit bestimmten kardialen Grunderkrankungen (siehe Info 2).

- **Keine** Prophylaxe bei Routine-Anästhesien im Mundbereich in nicht infiziertem Gewebe, Röntgenaufnahmen an den Zähnen, beim Einbringen einer entfernbaren Zahnprothese oder kieferorthopädischer Klammern oder beim Einstellen von Korrekturklammern, beim Verlust der Milchzähne oder einem Trauma an Lippen oder Schleimhäuten.
- Antibiotikaprophylaxe für Eingriffe am Respirationstrakt oder an infizierter Haut, Hautstrukturen oder Muskelgewebe und nur bei Patienten mit bestimmten kardialen Grunderkrankungen (siehe Info 2).
- Antibiotikaprophylaxe bei Bronchoskopie nur wenn Atemwegsschleimhaut inzidiert wird und bei Biopsieentnahme, Tonsillektomie oder Adenektomie.
- **Keine** Antibiotika-Prophylaxe bei Eingriffen am Urogenitalsystem (Zystoskopie ohne Vorliegen eines Harnwegsinfektes), an Leber- und Gallenwegen oder im Gastrointestinaltrakt (z. B. Gastroduodenoskopie, Koloskopie)
- **Keine** Antibiotika-Prophylaxe bei Ohrlochstechen oder Körper-Piercing, Tattoos, vaginaler Geburt oder Hysterektomie
- **Keine** Antibiotika-Prophylaxe bei Patienten nach koronarer Bypass-Operation oder Stents und geplanten Eingriffen an den Zähnen
- Weiterhin perioperative Antibiotika-Prophylaxe bei geplanter Herzklappenprothesen-Operation oder Gefäßersatz mit Prothesen

- Bei Patienten, die bereits Antibiotika wegen einer anderen Grundkrankheit einnehmen, ist auf anderes Antibiotikum umzusteigen anstatt die Dosis zu erhöhen.

Info 2

Kardiale Grunderkrankungen, bei denen die neue AHA-Leitlinie eine Prophylaxe bei bestimmten Eingriffen (siehe Info 1) empfiehlt

- Herzklappenprothese
- Zustand nach infektiöser Endokarditis
- Angeborene Herzfehler
 - angeborene zyanotische Herzfehler, die nicht operativ korrigiert wurden
 - postoperative Shunts oder Konduits
 - 6 Monate nach der Operation von angeborenen Herzfehlern, die komplett mit Fremdmaterial korrigiert wurden.
 - korrigierte Herzfehler mit residuellen Defekten nach der Operation
 - Zustand nach einer Herztransplantation und Entwicklung einer kardialen Valvulopathie

Red.

Literatur:

- 1) Wilson W. et al.: „Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1736 - 1754. Online im Internet. URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/116/15/1736> (letzter Zugriff am 17. 3. 2008).