DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 36, S. 65; Ausgabe 09 / 2002

Arzneitherapien an der Obergrenze der finanziellen Belastbarkeit. Beispiele Protonenpumpen-Hemmer, Interferon/Ribavirin und Infliximab in der Gastroenterologie

Zusammenfassung: An drei Arzneimittel-Beispielen aus der Gastroenterologie (Protonenpumpen-Hemmer, Interferon/Ribavirin, Infliximab) lassen sich einige Gründe für hohe Kosten und unterschiedliche Preisgestaltung zeigen. Protonenpumpen-Hemmer sind trotz moderater Tagestherapiekosten kostenintensiv durch ungesicherte Ausweitung der Indikationen. Die Kosten für die Therapie der chronischen Hepatitis C mit der Kombination Peginterferon plus Ribavirin lassen sich nur mangels therapeutischer Alternativen bei dieser ernsten Erkrankung durchsetzen. Der Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörper Infliximab ist zur Therapie bei M. Crohn hinsichtlich Nutzen und Risiken noch nicht abschließend zu beurteilen, wird aber schon jetzt als Innovation und unter dem Gesichtspunkt, daß eventuell Operationen vermieden werden können, relativ unkritisch positiv bewertet.

Im Jahre 2000 gehörten zu den 200 am häufigsten verordneten Präparaten 15 aus dem Bereich Gastroenterologie (1). Gegenüber 1999 stiegen erneut die Verordnungen von H_2-Rezeptor-Antagonisten, Protonenpumpen-Hemmern und Mitteln gegen chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Die Verordnungshäufigkeit entspricht dem hohen Anteil gastroenterologisch kranker Patienten in den Praxen der Allgemeinmediziner und Internisten. Obwohl ein großer Teil dieser Patienten nicht klar einzuordnende bzw. funktionelle Beschwerden hat, werden sie dennoch medikamentös behandelt. Aus dem Bereich Gastroenterologie sollen an drei Beispielen für kostenintensive Behandlungen exemplarisch Mechanismen der Preisgestaltung auf dem Arzneimittelmarkt erläutert und gleichzeitig Möglichkeiten der Kosteneinsparung diskutiert werden.

Protonenpumpen-Hemmer (PPI): Die Verordnungen der PPI haben sich im vergangenen Jahrzehnt nahezu verzehnfacht. Mit 256 Mio. Tagesdosen hat diese Medikamentengruppe im Jahre 2000 erstmalig die Verordnungen der bis dahin ständig ebenfalls weiter angestiegenen H_2-Antagonisten (217 Mio.) deutlich übertroffen. Die PPI machten im Jahre 2000 einen Gesamtumsatz von 1,052 Mrd. DM aus. Sie haben damit einen Anteil von 48% aller Medikamente in der Gastroenterologie erreicht (1).

Bei Betrachtung der Indikationen für PPI (Tab. 1) wird deutlich, daß nur eine sehr geringe Zahl der Verordnungen Patienten mit den klassischen Indikationen dieser Medikamentengruppe, *Ulcus ventriculi* und *Ulcus duodeni*, betrifft. Aufgrund der hohen Inzidenz, aber auch der Prävalenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit, die zusammen mit einer beachtlichen Aufklärungskampagne der interessierten Pharmahersteller noch häufiger diagnostiziert wird, ergibt sich ein enormes

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Verordnungspotenzial für PPI (2, 3; s.a. AMB 1999, **33**, 9; 1999, **33**, 31; 2000, **34**, 36; 2001, **35**, 39 und 95). Eine Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten hat geschätzt, daß es in Deutschland 7-10 Mio. behandlungsbedürftige Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit gibt. Bei einer Kostenschätzung von 400 € pro Patient und Jahr ergibt sich ein jährlicher Gesamtaufwand von 3 Mrd. €.

Eine große, jedoch nicht eindeutig zu schätzende Zahl von Verordnungen der PPI betrifft die Prophylaxe und Therapie gastrointestinaler Läsionen unter Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID), obwohl nur ein Präparat (Antra MUPS) für diese Indikation zugelassen ist. Auch Patienten, die mit dyspeptischen, vermutet säurebedingten, funktionellen Beschwerden den Arzt aufsuchen, erhalten häufig einen PPI.

Der Spielraum für die Preisgestaltung wird in Tab. 2 am Beispiel Omeprazol deutlich. Verschiedene Markteinflüsse haben die anfänglichen Tageskosten von 5,28 DM in mehreren Stufen auf zuletzt 3,33 DM reduziert. Wahrscheinlich haben neu eingeführte Wirkstoffe aus der gleichen Gruppe oder – nach Ablaufen des Patentschutzes – preisgünstigere Generika dies begründet.

Interferon und Ribavirin bei Hepatitis C: Die Hepatitis C ist eine häufig chronisch verlaufende Erkrankung, die im Mittel nach 20 Jahren in eine Leberzirrhose, nach 30 Jahren in ein Leberzellkarzinom übergehen kann (s.a. AMB 2001, **35**, 41 und 2002, **36**, 4b). Die Übertragung erfolgt häufig bei i.v. Drogenkonsum und früher – vor der Möglichkeit des serologischen Nachweises – durch Blutprodukte. Während die Hepatitis B durch aktive Impfung und entsprechende Impfstrategien stark zurückgedrängt werden konnte, ist dies bei der Hepatitis C aufgrund eines fehlenden Impfstoffs bisher nicht möglich. Die Prävalenz der Erkrankung wird in Deutschland auf 600000-800000 geschätzt. Bei Beachtung von Kontraindikationen (fortgesetzter Drogenkonsum, soziale Situation des Patienten, spezielle Kontraindikationen für die Medikamente) kann geschätzt werden, daß eine Gruppe von ca. 400000 Patienten für eine solche Therapie geeignet ist. Die Basis der Therapie mit dem Ziel einer dauerhaften Elimination des Virus besteht in der Gabe von Interferon alfa. Die Therapieerfolge haben sich durch eine Verlängerung der Therapiezeit, die zusätzliche Behandlung mit Ribavirin (Rebetol) und schließlich den Ersatz des konventionellen Interferons durch längerwirkende, pegylierte Interferone (Peginterferon alfa-2b = PegIntron, Peginterferon alfa-2a = Pegasys) von 6% auf etwa 60% steigern lassen (Tab. 3). Die Dosierung der beiden Behandlungskomponenten und die Therapiedauer richten sich nach Körpergewicht und individuellen Risikofaktoren, so daß heute eine angepaßte Therapie möglich ist (4; s.a. AMB 2002, **36**, 4).

Im Jahre 2000 belief sich der Umsatz der Verordnungen für Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b und Ribavirin auf 330 Mio. DM, wobei der Umsatz an Peginterferon wegen der Einführung zur Jahresmitte noch nicht genau bekannt war (1), schätzungsweise aber bei 50 Mio. DM lag. Setzt man diese Umsätze in Beziehung zu den Behandlungskosten für einen Patienten, so läßt sich errechnen, daß offenbar nur ein Bruchteil der behandlungsbedürftigen Patienten tatsächlich eine solche Therapie erhalten hat.

Die Therapiekosten bei chronischer Hepatitis C sind in Tab. 4 dargestellt: Bei durchschnittlichen Kosten der Behandlung mit Peginterferon plus Ribavirin von 864 DM pro Woche ergibt sich bei 6 Monaten eine Summe von 21000 DM und bei 12 Monaten von 42000 DM. Würde man alle 400000

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Patienten behandeln, bei denen eine Therapieindikation anzunehmen ist, so wäre bei dieser Kostenberechnung und einer mittleren Behandlungszeit von 9 Monaten eine Summe von 13 Mrd. DM (6,65 Mrd. €) aufzuwenden. Allein die geschätzten 10000 Neuerkrankungen pro Jahr würden angesichts der hohen Kosten eine Summe von 315 Mio. DM (161 Mio. €) bedeuten. Aus den o.g. Verordnungsumsätzen läßt sich schließen, daß in Deutschland aber lediglich eine Zahl von etwas mehr als den geschätzten Neuerkrankungen pro Jahr behandelt wird.

Es muß die Frage gestellt werden, ob und weshalb die Hersteller die immens hohen Tageskosten von ca. 120 DM (61 €) für die Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin verlangen können. Aus folgenden Gründen ist dies möglich:

· Die Therapie ist wirksam.

· Es existiert keine therapeutische Alternative.

· Der (z.B. auch über das Internet) aufgeklärte Patient fordert die Therapie.

· Es gibt keine Preisvereinbarung zwischen Herstellern, gesetzlicher Krankenversicherung und Ärzten.

· Kassenärztliche Bundesvereinigung und gesetzliche Krankenversicherungen unterwerfen sich den Preisen durch Anerkennung der Therapie als Praxisbesonderheit (10.02.1999).

Auch wenn man die Mechanismen für die Preisgestaltung dieser Therapie anerkennt, bleibt die Frage, ob der hohe Preis auch gesellschaftlich zu rechtfertigen ist (5). Denn unabhängig von der Antwort auf diese Frage zeigen die Zahlen, daß einem überwiegenden Teil der Patienten mit gesicherter Therapieindikation die Behandlung vorenthalten bleibt, wofür mit Sicherheit auch der hohe Preis ein verantwortlicher Faktor ist.

Infliximab bei M. Crohn: Infliximab (Remicade) ist ein monoklonaler Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor alpha, der zur Behandlung besonderer Formen des M. Crohn zugelassen ist: 1. Schwere Formen des M. Crohn, die trotz adäquater Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressivum nicht angesprochen haben, 2. M. Crohn mit Fistelbildung, die trotz adäquater Therapie auf eine konventionelle Behandlung nicht angesprochen hat (6-8; s.a. AMB 1999, **33**, 61; 2000, **34**, 61b). Die Therapie ist bei beiden genannten Indikationen wirksam, verursacht jedoch Gesamttherapiekosten bei zweimaliger Injektion von etwa 9000 DM (4600 €), bei dreimaliger Injektion von etwa 14000 DM (7158 €).

Ungeachtet der hohen Kosten wird die Behandlung des M. Crohn mit Infliximab von der ”Fachwelt” bereits stark propagiert, ohne daß Fragen zu zwei wesentlichen Problemen der Therapie hinreichend beantwortet sind: 1. Der Erfolg der Behandlung ist bei beiden Indikationen nicht über ausreichend lange Zeit gesichert. 2. Die langfristigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind schwerwiegend und waren in einigen Fällen fatal. So kommt es unter Infliximab zu einem Zusammenbruch der Immunabwehr, wodurch, insbesondere bei ohnehin abwehrgeschwächten Patienten, tödliche Infektionen (Viren, Pilze, Tuberkulose; s.a. AMB 2002, **36**, 6b) auftreten und maligne Lymphome entstehen können. Somit ist die propagierte Therapie spezieller Formen des M.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Crohn mit Infliximab mit mehreren Problemen behaftet, die den Einsatz des Medikaments stark einschränken. In dieser speziellen Situation könnten die hohen Therapiekosten tatsächlich eine Barriere sein für eine unkritisch starke Verbreitung dieser Therapie.

Schlußfolgerungen: In Tab. 5 sind die hier besprochenen Beispiele für kostenintensive Therapieformen in der Gastroenterologie gegenübergestellt. In allen Fällen handelt es sich um eine für die zugelassenen Indikationen gesicherte Therapie. Bei den *PPI* sind die täglichen Therapiekosten zwar moderat, aber die starke Ausweitung der Indikationen ist für gewaltige Kosten verantwortlich. Bei *Interferon* und *Ribavirin* geben die fehlenden therapeutischen Alternativen den Herstellern große Freiheiten bei der Preisgestaltung, die auch zu Lasten der Solidargemeinschaft ausgenutzt wird. Bei *Infliximab* hat die unbefriedigende Therapiesituation beim M. Crohn zunächst für eine hohe Akzeptanz gesorgt. Ob dies angesichts der bekanntgewordenen UAW so bleiben wird, ist fraglich.

Durch die genannten Beispiele soll nicht in Abrede gestellt werden, daß in speziellen Situationen hohe Therapiekosten gerechtfertigt sind, wenn 1. die Herstellung des Wirkstoffs aufwendig und teuer ist, 2. keine therapeutische Alternative besteht und 3. die spezielle Indikation streng eingehalten wird. Diese Kriterien sind bei den o.g. Beispielen aber nur teilweise erfüllt.

Zu den wichtigen Ansätzen, die Kosten der Arzneitherapie zu reduzieren, gehört die gute Information der Ärzte, damit die Grundsätze einer rationalen Arzneimitteltherapie beachtet und gefördert werden. Die Information der Ärzte darf aber nicht auf das Studium beschränkt bleiben, sondern muß durch qualifizierte Weiterbildung, kontinuierliche strukturierte Fortbildung und durch die Beachtung von anerkannten Leitlinien erfolgen. Zum anderen sind Preisvereinbarungen zwischen Herstellern, Krankenkassen und Ärzteschaft denkbar, bei denen sich der Preis kostenintensiver Arzneimittel nicht nur an den Möglichkeiten des Markts, sondern auch an den Leistungsreserven der Solidargemeinschaft orientiert.

Literatur

1. Holtermüller, K.H.: Magen-Darm-Mittel und Laxantien. In: Arzneiverordnungs-Report 2001. Hrsgb.: U. Schwabe und D. Paffrath. Springer, Berlin, Heidelberg 2002. S. 494.
2. Naunton, M., et al.: J. Clin. Pharm. Ther. 2000, **25**, 333.
3. Jones, R., und Bytzer, P.: Aliment. Pharmacol. Ther. 2001, **15**, 765.
4. Manns, M.P., et al. (IHIT = **I**nternational **H**epatitis **I**nterventional **T**herapy group): Lancet 2001, **358**, 958.
5. Gugler, R., und Haustein, K.O.: Ribavirin. Arzneiverordnungen in der Praxis 2/2000, 6.
6. Cohen, R.D., et al.: Am. J. Gastroenterol. 2000, **95**, 3469.
7. Rutgeerts, P., et al.: Gastroenterology 1999, **117**, 761.
8. Ricart, E., und Sandborn, W.J.: Gastroenterology 1999, **117**, 1247.
9.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 5
Beispiele für Kostentreiber einer Arzneitherapie in der Gastroenterologie

Beispiel	Kosten pro Patient	Wirksamkeit bei Indikation	Ursache für hohe Kosten
Protonenpumpen-Hemmer	moderat	gesichert	Indikations-ausweitung
Interferon alfa 2-b plus Ribavirin bei Hepatitis C	hoch	gesichert	Fehlende Alternative
Infliximab bei M. Crohn	hoch	gesichert	Unbefriedigende Therapiesituation

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.