

E. Edelmann

Evidence Based Medicine und die Umsetzung neuer Therapien in die Praxis: Wunsch und Realität

Evidence based medicine and application of new therapies in daily practice: intention and reality

■ **Zusammenfassung** Die Rheumatologie erlebte in den letzten Jahren die Einführung wesentlicher Innovationen. Dies betrifft vor allem die Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) mit den TNF-Blockern Etanercept und Infliximab, die häufigere Anwendung von Kombinationsbasistherapien, die Therapie mit Leflunomid und die Möglichkeit einer bezüglich gastro-intestinaler Komplikationen risiko- und nebenwirkungsärmeren NSAR-Behandlung mit Cox-2-Hemmern. Die hohen Kosten der TNF-Blocker stehen, infolge der restriktiven Vorgaben der Sozialgesetzgebung der BRD, einer breiteren Anwendung dieser Medikamente entgegen. Der im Jahr 2000 noch

gültige Kollektivregress für Arzneimittel und die für Rheumatologen sehr niedrig festgelegten fachgruppenbezogenen Arzneimittelrichtgrößen hatten einen negativen Einfluss auf die Indikationsstellung zur TNF-Blockertherapie. Eine zunehmende Zahl an internationalen gesundheitsökonomischen Studien belegen, dass über eine Verbesserung der Funktionskapazität (HAQ) direkte Krankheitskosten eingespart werden können. Für die Mehrzahl der innovativen Therapien der RA ist eine relevante Verbesserung der Funktionskapazität nachgewiesen. Eine optimierte Therapie der RA, mit dem inzwischen näher gerückten Ziel einer Verhinderung der Krankheitsprogression, könnte sowohl für die Gesellschaft als auch für die betroffenen Patienten erhebliche Finanzmittel frei machen.

Die Realisierung dieses Kosteneinsparungspotentials würde eine Änderung der restriktiven Sozialgesetzgebung sowie integrierte Versorgungsstrukturen, wie sie im § 141 SGBV und in den geplanten Disease-Management-Programmen vorgesehen sind, voraussetzen.

■ **Summary** In the last years some important therapies were intro-

duced in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), which represent a significant clinical advance. This concerns the introduction of TNF blockade with etanercept and infliximab, the combination of DMARDs, leflunomide and the COX-2-specific inhibitors. In the year 2000 the restrictive social law in Germany, the collective and individual budgets for medicaments, did prevent a broader use of the very expensive therapy with TNF blockade. A rising number of international healthcare studies shows a profound potential for saving costs by improving the functional capacity (HAQ) in patients with RA. The biologicals and leflunomide have this potential.

To realise the potential of reducing healthcare costs by an optimal therapy of RA some modification of the restrictive social law is necessary as well as the introduction of disease-management programs.

■ **Schlüsselwörter** Arzneimittelkosten – rheumatoide Arthritis – Gesundheitsökonomie – TNF-Blocker

■ **Key words** healthcare costs – rheumatoid arthritis – cost-effectiveness – TNF blockade

Dr. E. Edelmann (✉)
Lindenstr. 2
83043 Bad Aibling

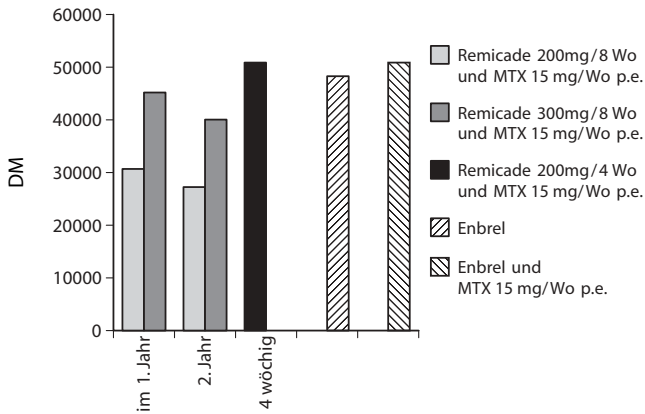


Abb. 1 Jahrestherapiekosten der TNF-Blocker

In den letzten Jahren wurden in der Rheumatologie mehr innovative Arzneimittel und Therapieprinzipien mit z.T. bisher nicht gekannter Wirksamkeit eingeführt als in den Jahrzehnten vorher. Dies betrifft die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit den TNF-Blockern Etanercept und Infliximab, die Einführung von Leflunomid, das Prinzip der Kombinationsbasistherapien, die Möglichkeit einer risiko- und nebenwirkungsärmeren NSAR-Behandlung mit Cox-2-Hemmern. In der Osteoporosebehandlung, die von Seiten der Indikation ca. 60% der RA-Patienten betrifft, stehen mit den Präparaten Alendronat und Risedronat wirksamere Medikamente zur Verfügung.

Allen diesen Innovationen, die ausnahmslos Schrittmacherinnovationen und keine me too-Präparate darstellen, ist gemeinsam, dass sie im Vergleich zu den bisher zur Verfügung stehenden Arzneimitteln mit ungleich höheren Kosten verbunden sind (siehe hierzu Abb. 1, 2, 3).

Der über zahlreiche Studien begründbare und sinnvolle Trend zu Kombinationsbasistherapien trägt zu einer Verbesserung der Langzeitprognose der Patienten mit rheumatoider Arthritis bei und bringt uns dem Ziel, die Krankheitsprogression deutlich zu

Abb. 2 Jahrestherapiekosten Cox-2-Hemmer im Vergleich zu Cox-1-Hemmern und Gastroprotektiva

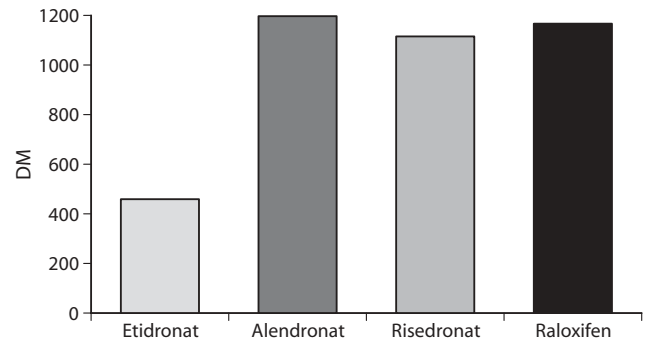
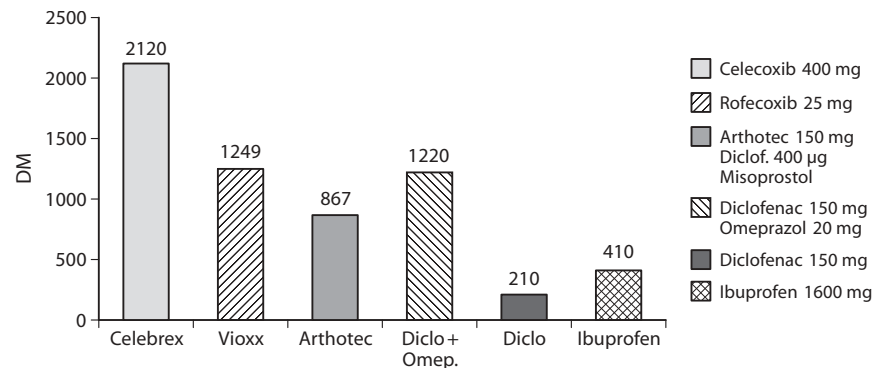


Abb. 3 Jahrestherapiekosten Osteoprotektiva

verlangsamen, wenn nicht in Einzelfällen zu stoppen, näher, erhöht aber zusätzlich die Arzneimittelkosten in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis.

Vorrangiges Ziel und Wunsch der Rheumatologie muss es daher sein, diesen Fortschritt in medizinisch sinnvoller, den Therapieempfehlungen der wissenschaftlichen Gesellschaft gemäßer Form, an die Patienten weiter zu leiten. Dies allerdings unter Berücksichtigung gesundheitsökonomischer Vorgaben.

Die restriktiven Vorgaben des Sozialgesetzbuches, mit dem § 12 SGB V (Beschränkung der medizinischen Behandlung auf das Ausreichende, Wirtschaftliche, Zweckmäßige und das Notwendige) und dem § 106 SGBV mit der Möglichkeit eines Regresses bei Überschreitung der fachgruppenbezogenen Arzneimittelrichtgröße bereits um 15%, stellen im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung eine erhebliche Hemmschwelle dar, teure, innovative Therapieprinzipien anzuwenden.

Nach Angaben der betreffenden Pharma-Firmen wurden im Jahr 2000, im ersten halben bis dreiviertel Jahr nach Zulassung, ca. 4000 Patienten mit Infliximab bzw. Etanercept behandelt. Dies entspricht Verordnungsanteilen von 9,4 % (Etanercept) bzw. 7,5% (Infliximab) des Verordnungsvolumens aller Basistherapien im Jahr 2000 (Quelle: Institut f. Medizinische Statistik, IMS, siehe hierzu Abb. 4). Das Verordnungs-

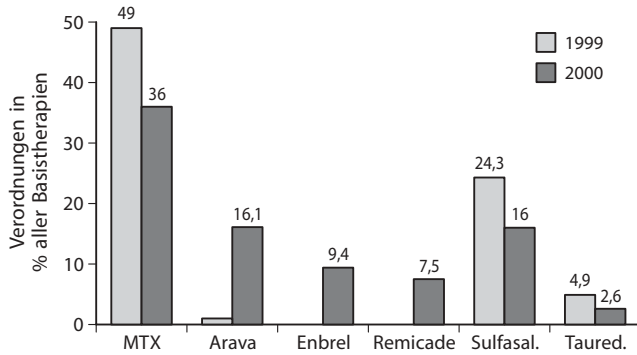


Abb. 4 Verordnung von Basistherapeutika Jan–Nov 2000 (IMS-Daten) im Vergleich zu 1999

volumen für TNF-Blocker lag damit im Jahr 2000 bei ca. DM 17 Mio. im Vergleich zu DM 130 Mio. für die Gesamtheit aller verordneten Basistherapien. Diese Daten betreffen allerdings ausschließlich Präparate, die über Apotheken im ambulanten Bereich ausgegeben wurden, nicht diejenigen, die über Klinikapotheken ausgegeben wurden. Gerade im Fall der TNF-Blocker dürfte das ein nicht unerheblicher Prozentsatz sein (Verordnung über Tageskliniken etc.).

Unter der konservativen Annahme, dass im Jahr 2000 die Ausgaben pro RA-Patient für Basistherapien zwischen DM 1500,- und DM 2000,- betragen, bedeutet dies, dass nur bei ca. 65 000 bis 85 000 Patienten mit rheumatoider Arthritis Basistherapien durchgeführt wurden. In Anbetracht einer Prävalenz der RA von ca. 800 000 Patienten bundesweit und der Indikation für Basistherapien bei anderen entzündlichen Rheumaformen, lässt diese Zahl auf erhebliche Versorgungsdefizite schließen.

Das innovative Wirkprinzip der Cox-2-Hemmung und die in mehreren Studien gezeigte Reduktion an gastrointestinalen Nebenwirkungen empfehlen den Einsatz der neuen Cox-2-Hemmer Celecoxib und Rofecoxib insbesondere bei Risikopatienten. Dies sind insbesondere Patienten unter Corticosteroiden, Patienten mit gastrointestinalen Nebenwirkungen unter

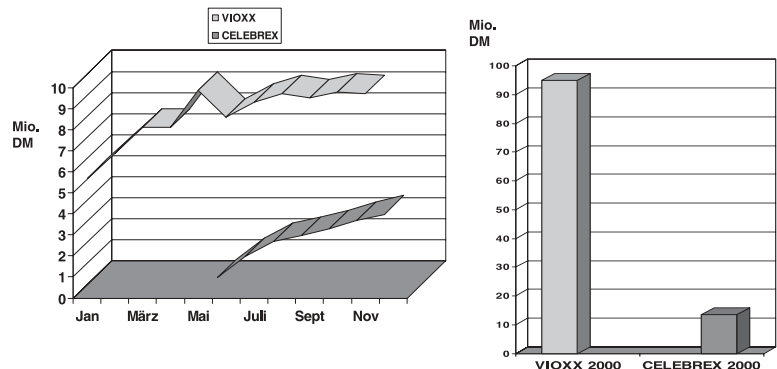
bisheriger NSA-Therapie (mit überwiegender Cox-1-Hemmung).

Die Verordnungszahlen im Jahr 2000 (siehe Abb. 5) zeigen, dass die Cox-2-Hemmer bereits im ersten Halbjahr der Zulassung eine breite Anwendung mit steigender Tendenz erfuhren und dies nicht nur bei Rheumatologen sondern vor allem im hausärztlichen Versorgungsbereich. Im Gegensatz zu Basistherapien werden Cox2-Hemmer in der Regel nach Indikationsstellung durch den Rheumatologen von den Hausärzten weiter verordnet und belasten trotz der hohen Jahrestherapiekosten von bis zu DM 2 120,- (siehe Abb. 2) das individuelle Verordnungsbudget der rheumatologischen Schwerpunktpraxen nicht in einem Umfang, der die o.g. Indikation einschränken würde. Dies zumal die Verordnungskosten einer alternativ möglichen Behandlung mit Cox-1-Hemmern plus Gastroprotektiva analog sind.

Die föderale Struktur unseres Gesundheitswesens impliziert unterschiedliche Arzneimittelrichtgrößen für internistische Rheumatologen in den verschiedenen Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen), die z. T. je nach KV und Versichertenstatus (Mitglied oder Rentner) stark variieren und zwischen 65,- und ca. 200,- DM/Quartal und Fall für internistische Rheumatologen liegen. Traditionsgemäß haben internistische Rheumatologen niedrige Verordnungsvolumina und damit inzwischen niedrige Arzneimittelrichtgrößen. Dies ist auch der Fall, wenn, wie in den meisten KVen, internistische Rheumatologen unter die Fachgruppen Facharztinternisten oder Allgemeininternisten in ihrer Arzneimittelverordnung subsummiert werden. Der Gesetzgeber schreibt zwar im § 84 SGB V vor, dass die Kassen für Innovationen zusätzliche Gelder bereit zu stellen haben, nicht jedoch, dass hierbei direkt die Fachgruppen, in denen innovative Medikamente in erster Linie zur Verordnung kommen, berücksichtigt werden sollen.

Dies ist besonders für die Rheumatologie restriktiv auswirkenden Vorgaben durch den Gesetzgeber nach § 12, § 85 und § 106 SGB V bedingen, dass der Anteil

Abb. 5 Verordnungskosten Cox2-Hemmer im Jahr 2000 (IMS-Daten)



der GKV-Patienten an den Verordnungsvolumina der TNF-Blocker bei 65% und der der Privatkassen-Patienten bei 35% liegt. Dies entspricht einer ca. 6-fach höheren Verordnung von TNF-Blockern bei Privatpatienten im Vergleich zu Kassenpatienten, wobei der Anteil der Kassenpatienten derzeit nur bei 0,35% der RA-Patienten liegt. Eine statistische Erhebung in den USA bei 995 Rheumatologen in sechs verschiedenen Bundesstaaten ergab, dass die Kostenproblematik auch dort einen erheblichen Einfluss auf die Indikationsstellung zur TNF-Blockertherapie hat. Bei schwerer RA würden 77% der amerikanischen Rheumatologen die Indikation für eine TNF-Blockertherapie stellen, wenn Kosten keinen Einfluss auf die Indikation haben. Werden die Kosten bei der Indikationsstellung berücksichtigt, sinkt dieser Anteil auf 10% (Erkan et al. 2000).

Gesundheitsökonomische Studien der letzten Jahre zeigten, dass die direkten Kosten der RA im Verlauf der Erkrankung ansteigen und eine enorme Bandbreite zwischen \$ 800,- und \$ 41 000,- bei den sog. billigsten und teuersten Patienten haben können. Die direkten Kosten sind abhängig vom funktionellen Status (HAQ) (Yelin u. Wanke 1999) und liegen im Mittel bei verschiedenen Studien um \$ 5800,- (Cooper 2000). Nach allgemeiner Einschätzung sind die indirekten Krankheitskosten durch Arbeitsausfall, Frühberentung, Pflegebedürftigkeit ca. 3mal so hoch und zeigen ebenfalls im Verlauf der Erkrankung eine ansteigende Tendenz. Aus Deutschland liegen hierzu Daten der Kerndokumentation aus dem Jahr 1998 vor (Zink et al. 2001), die im Mittel die direkten Krankheitskosten mit ca. DM 8000,- beziffern. In den ersten drei Krankheitsjahren wurden in der BRD die indirekten Krankheitskosten (überwiegend durch Arbeitsunfähigkeit) mit ca. DM 23 000,- ermittelt (Merkedal et al. 1998).

Auf der Basis dieser Daten und bisheriger Erfahrungen zur frühzeitigen Therapie der RA ist durch eine optimierte Behandlung in den ersten Krankheitsjahren vor allem eine deutliche Reduktion der indirekten Krankheitskosten und erst in den Nachfolgejahren der direkten Krankheitskosten, insbesondere durch stationäre Aufenthalte (operative Eingriffe etc.), zu erwarten.

Unter Studienbedingungen wurden in der Attract-Studie (Infliximabtherapie plus MTX vs. MTX plus Placebo) im 1. Jahr der Studie Einsparungen unter Infliximabtherapie bei den direkten Krankheitskosten von \$ 2 500,-/Patient und Jahr festgestellt, wobei die Studienmedikation nicht in die Kostenberechnung einging (Kavanaugh et al. 2000).

Nicht berücksichtigt werden bei der Mehrzahl der gesundheitsökonomischen Untersuchungen Kosten, die für den Arbeitgeber anfallen sowie Einnahmeverluste der Kranken-, Renten- und Pflegeversicherung und v.a. des Staates (Steuern) durch die Arbeitsunfä-

higkeit und nachfolgende Frühberentung von RA-Patienten.

Eine optimierte Therapie der RA, mit dem inzwischen näher gerückten Ziel einer Verhinderung der Krankheitsprogression, kann daher sowohl für die Gesellschaft als auch für die betroffenen Patienten erhebliche Finanzmittel frei machen. In dem jetzigen System der sektoralen Budgetierung der GKV, der getrennten Sozialsysteme von Kranken-, Renten- und Pflegeversicherung, fehlenden Daten zu Steuerausfällen, Kosten für Arbeitgeber, werden diese gesamtwirtschaftlichen Auswirkungen einer verbesserten Behandlung der RA nicht transparent. Diese Transparenz herzustellen, sollte und muss Aufgabe von gesundheitsökonomischen Studien sein. Über nachvollziehbare Daten von Einsparpotentialen werden Grundlagen geschaffen, um von der Gesellschaft, von den gesetzlichen Krankenkassen eine optimierte Therapie der uns anvertrauten Patienten einzufordern und ohne Haftungsrisiko zugebilligt zu bekommen. Der von den Prüfungsausschüssen zum Teil missbrauchte § 12 des SGB V (Begrenzung auf eine Therapie, die das Maß *des Notwendigen* nicht überschreitet) würde damit für die Rheumatologie in seiner negativen Auswirkung eingeschränkt werden.

Auf der Ebene der Kassenärztlichen Vereinigungen wurde bereits in drei KVen (Berlin, Nordrhein, Westfalen-Lippe) eine Vereinbarung mit den Krankenkassen getroffen, dass immunsuppressive Therapien bei entzündlichen Rheumaformen, bzw. die Behandlung mit TNF-Blockern als Praxisbesonderheit zu werten sind, d.h. aus evtl. Richtgrößenprüfungen herausgerechnet werden. Das Ziel des Berufsverbandes muss es sein, analoge Vereinbarungen in allen anderen 19 KVen zu erreichen.

Auf der politischen Ebene lässt die vorgesehene Abschaffung des Arzneimittelbudgets und der Kollektivhaftung auf ein Ende der extremen Restriktionen in der Arzneimitteltherapie hoffen.

Neben den bisherigen Einschränkungen in der Arzneimitteltherapie ist die zu geringe Zahl an ambulanten rheumatologischen Schwerpunkt-Einrichtungen in Deutschland ein Nadelöhr für eine Evidence Based Medicine. Ein weiteres Ziel sollte daher sein, über Disease-Management-Programme erstens das Know how und die Kooperationsbereitschaft der Allgemeinärzte und Allgemeininternisten in der Diagnose und Behandlung von entzündlichen Rheumaformen zu fördern, und zweitens alle rheumatologisch tätigen Kollegen, insbesondere die zunehmende Zahl von Rheumatologen, die sich unter dem Druck unzureichender fachärztlicher Vergütung für den hausärztlichen Versorgungsbereich entschieden haben, dem Status und der Versorgungsebene einer rheumatologischen Schwerpunkt-Einrichtung zuzuführen. All dies sollte in naher Zukunft geschehen,

um den erfreulichen wissenschaftlichen Fortschritt in der Rheumatologie auch flächendeckend in der Versorgung unserer Patienten verwirklichen zu können.

Literaturliste EBM und wirtschaftliche Realität

- Cooper NJ (2000) Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* 39(1):28-33
- Erkan D, Yazici Y, Harrison MJ, Paget SA (2000) Treatment preferences for rheumatoid arthritis (RA) of differing disease activity/severity: the impact of cost on the use of TNF-alpha antagonists. *Arthritis & Rheumatism* 43, No 9 (Suppl): 969, S228
- Merkesdal S, Mau W, Ruof J, Bernitt K (1998) Indirekte Kosten in den ersten drei Krankheitsjahren bei Patienten mit chronischer Polyarthritis. *Z Rheumatol* 57 (Suppl):2
- Yelin E, Wanke LA (1999) An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 42, No 6:1209-1218
- Zink A, Mau W, Schneider M (2001) Epidemiologische und sozialmedizinische Aspekte entzündlich-rheumatischer Systemerkrankungen. *Internist* 42:211-222
- Kavanaugh A, Kamlesh KP, Mohan Bala, Les Noe (2000) Cost effectiveness of infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 43, No 9 (Suppl): 467, S144