

Symposium der Paul-Martini-Stiftung 2008
Prinzipien und Perspektiven der
Medikamentösen Prävention

**- Prävention im Bereich Skelett/Verdauung:
Osteoporose -**

Prof. Dr. Gerd Glaeske
Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik (ZeS)

Schwerpunkt

Can drug treatment prevent disease in common practice?

Arne Melander, MD, PhD^{1,2,*}, Gunnar Lindberg, MD, PhD^{1,2}, J. Lars G. Nilsson, PharmD¹

¹The NEPI Foundation, Malmö and Stockholm

²Department of Clinical Sciences, Lund University, Clinical Research Centre at Malmö University Hospital, Malmö, Sweden

Abstract

To assess whether drug treatment in common practice can prevent disease, we analysed four preventive cardiovascular randomised clinical trials (RCTs), expressing efficacy by 1-year Number Needed to Treat (NNT) in RCT and common practice effectiveness by the Disease Impact Number (DIN) in all subjects at risk and by the Population Impact Number (PIN) in the entire population, based on a Swedish population survey. Adjustments were made for non-adherence. Calculations were made of alternative 1-year drug costs and number of years an average general practitioner (GP) would need to work in order to prevent one event using the actual treatment. Secondary prevention of MI by simvastatin (NNT, DIN and adjusted PIN = 37, 93 and 2657; GP work time 2.7 years; drug costs

€ 1020 – 13505), and prevention of stroke by antihypertensive treatment in high-risk subjects (elderly with systolic blood pressure > 160 mm Hg; NNT, DIN and adjusted PIN = 167, 239 and 11950; GP work time 6 years; drug costs € 6095 – 51567) appeared medically and economically effective. Primary prevention of MI by pravastatin (NNT, DIN and adjusted PIN 208, 2080 and 24470; GP work time 12.2 years; drug costs € 5736 – 117676) or by antihypertensive drug treatment in low-risk subjects (diastolic blood pressure 90–99 mm Hg) (NNT, DIN and adjusted PIN 1667, 3334 and 116982; GP work time 58.5 years; drug costs € 60895 – 511718) seemed ineffective and expensive.

Key words: disease prevention, drug treatment, common practice, cardiovascular drugs, antihypertensive drugs, statins

Grundsätzliche Vorbemerkungen, nach A. Melander et al., 2007

Ziel aller Therapien: Nutzen für die PatientInnen

- Individuell bewertbar – Ja:
Heilung: z.B. Penicillin gegen Angina tonsillaris
Substitution: z.B. Insulin in Typ-1-Diabetes
Linderung: z.B. Morphin gegen schwere Schmerzen
- Individuell bewertbar – Nein:
Vorbeugung: z.B. Antihypertensiva gegen Herzinfarkt
Einen vorbeugenden Nutzen beim individuellen Patienten zu beweisen oder abzuweisen, ist per definitionem unmöglich – man weiß nicht, was „morgen“ passiert!
- „Vermeiden Sie Voraussagen, vor allem wenn es um die Zukunft geht!“ K. Valentin

Grundsätzliche Vorbemerkungen, nach A. Melander et al., 2007

- Efficacy mit RCTs – Number needed to treat (NNT) unter geplanten und beschränkten (artifiziellen) Bedingungen; im ‚real-life‘ zumeist nicht erreichbar (Effektivitätsverluste)
- Prävention: Arzneimittel für alle, die einer solchen Maßnahme bedürfen: Disease Impact Number (DIN) – Anzahl der Menschen mit der richtigen Indikation (behandelt + unbehandelt), die nötig sind, um ein Ereignis zu vermeiden (NNT zu DIN)
- Auswirkung einer präventiven Behandlung unter Public Health Perspektive: Population Impact Number (PIN): z.B. Populationsgröße im Einzugsbereich eines Arztes, um ein Ereignis durch Prävention zu vermeiden

Grundsätzliche Vorbemerkungen, nach A. Melander et al., 2007

- PIN = Verhältnis zwischen DIN (Disease Impact Number) und dem Anteil der Population mit der richtigen Indikation, den ein Arzt mit der entsprechenden Behandlung erreicht

Beispiel Vermeidung Herzinfarkt (z.B. auf Basis von ALLHAT):

- NNT aus RCTs pro Jahr 100 (Reinfarkt-Prophylaxe)
In praxi werden 50% erreicht: $DIN = 100 \times 100/50 = 200$
Ein Public Health Effekt kann erwartet werden, wenn die population at risk eine indizierte Behandlung bekommt.
Z.B. Prävalenz 5%: $PIN = 200 \times 100/5 = 4.000$
- Nach NNT aus RCTs sind 100 Patienten, in der Realität 200 zur Vermeidung eines Re-Infarktes, populationsbezogen sind 4.000 at risk präventiv zur Vermeidung eines Herzinfarktes zu behandeln

Über,- Unter- und Fehlversorgung

Unterversorgung: Teilweise oder gänzliche Verweigerung einer Leistung trotz eines anerkannten Bedarfs

Übersorgung: Versorgung über die Bedarfsdeckung hinaus

Fehlversorgung: Versorgung, durch die ein vermeidbarer Schaden entsteht

Leistung^{a)} Bedarf	wird fachgerecht erbracht	wird nicht fachgerecht erbracht	wird nicht erbracht^{b)}
nur objektiver, kein subjektiver Bedarf (latenter Bedarf)	bedarfsgerechte Versorgung	Fehlversorgung	(latente) Unterversorgung
subjektiver und objektiver Bedarf	bedarfsgerechte Versorgung	Fehlversorgung	Unterversorgung (ggf. Fehlversorgung)
nur subjektiver, kein objektiver Bedarf	Übersorgung (ggf. Fehlversorgung)	Übersorgung und Fehlversorgung	bedarfsgerechte Versorgung

a) Annahme: Leistung mit gesichertem gesundheitlichen Netto-Nutzen und angemessener Nutzen-Kosten-Relation

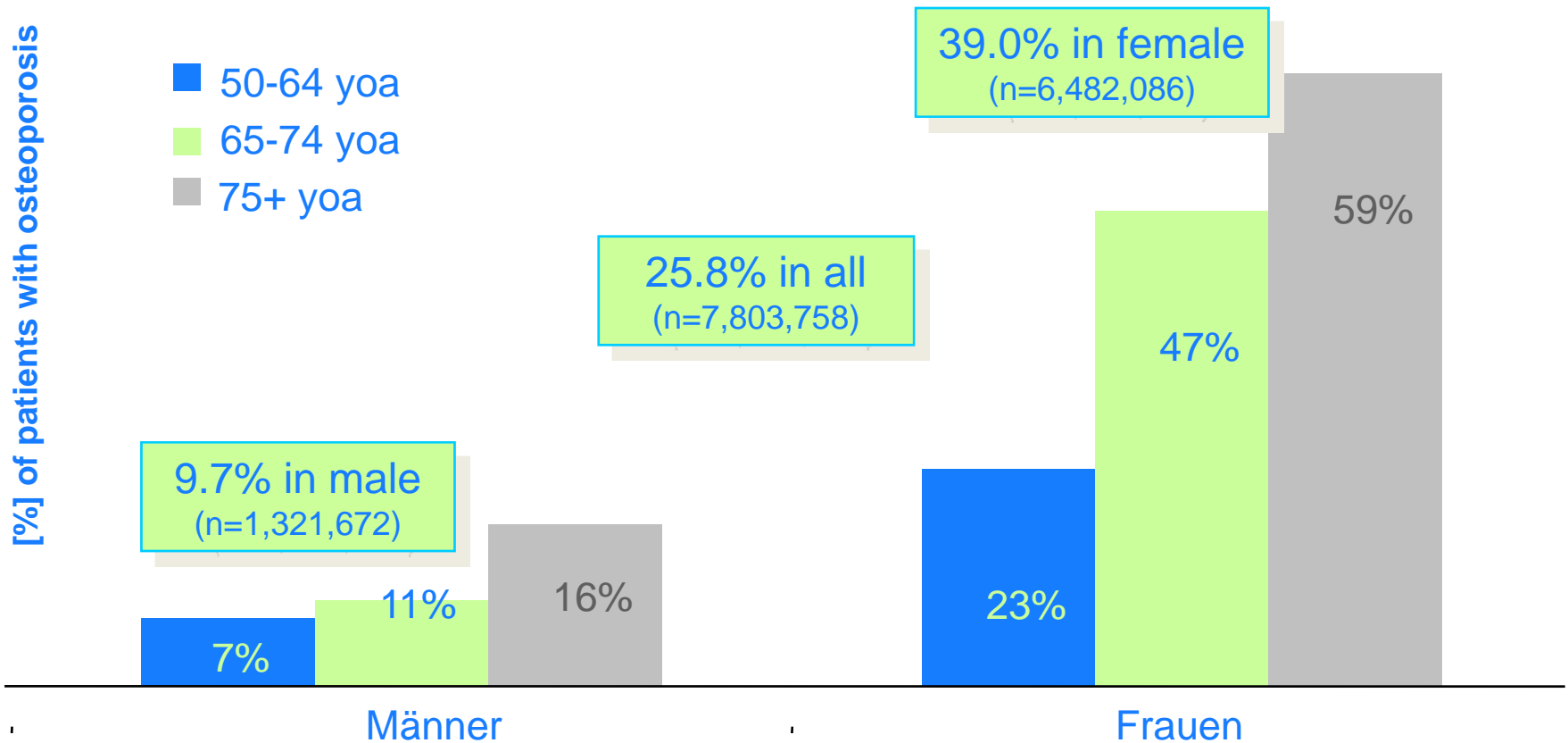
b) Annahme: Es wird auch keine alternative Leistung erbracht

SVR, 2001 (Band III, Zif. 29 bzw. Scriba, 2006)

Osteoporose als Public Health relevante Volkskrankheit

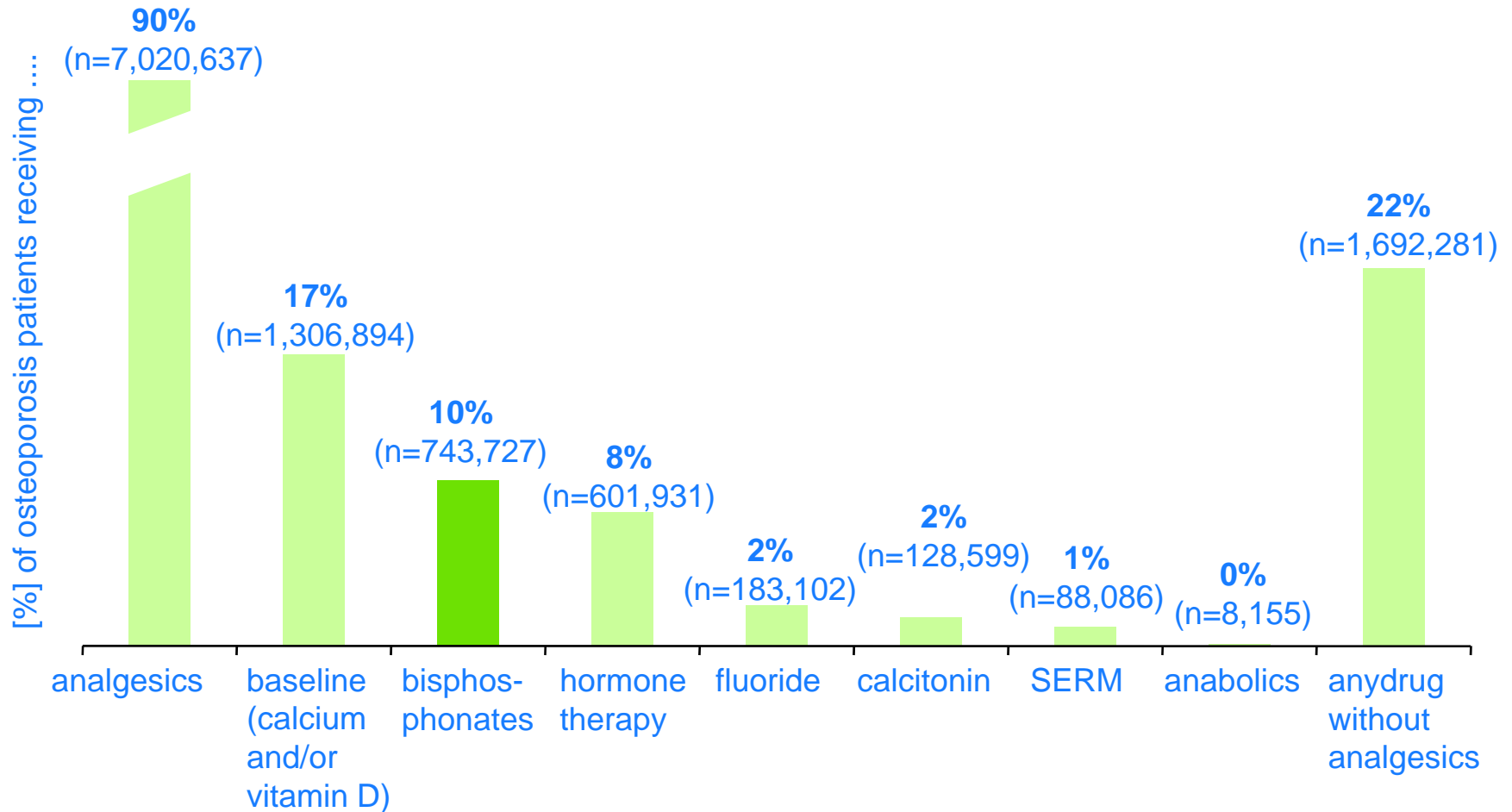
- Prävalenz mit dem Alter ansteigend (Compression of Morbidity durch Prävention als Strategie?)
- 7,1% der Frauen zwischen 45-54, 17,1% zwischen 65-74, bei den Männern 1,7% resp. 2,8%
- Neue Situation nach der aktuellen Risikobewertung der Hormontherapie in den Wechseljahren (bisher Prävention)
- Wichtigstes Ziel bei der Osteoporosebehandlung: Vermeidung von Brüchen, alle Brüche rd. 330.000 p.a., schwere Brüche ca. 110.000 p.a. („Ereignis“)
- Z.B. Schenkelhalsbrüche: 61% Zuhause, 100% müssen im Krankenhaus behandelt werden, 82% kommen in die Reha, nach einem Jahr 65% leben wieder zu Hause, 17% versterben, 18% weiterhin pflegebedürftig

7,8 Mio. Personen im Alter von > 50 (26% der Bevölkerung) leiden in Deutschland an Osteoporose (2003)

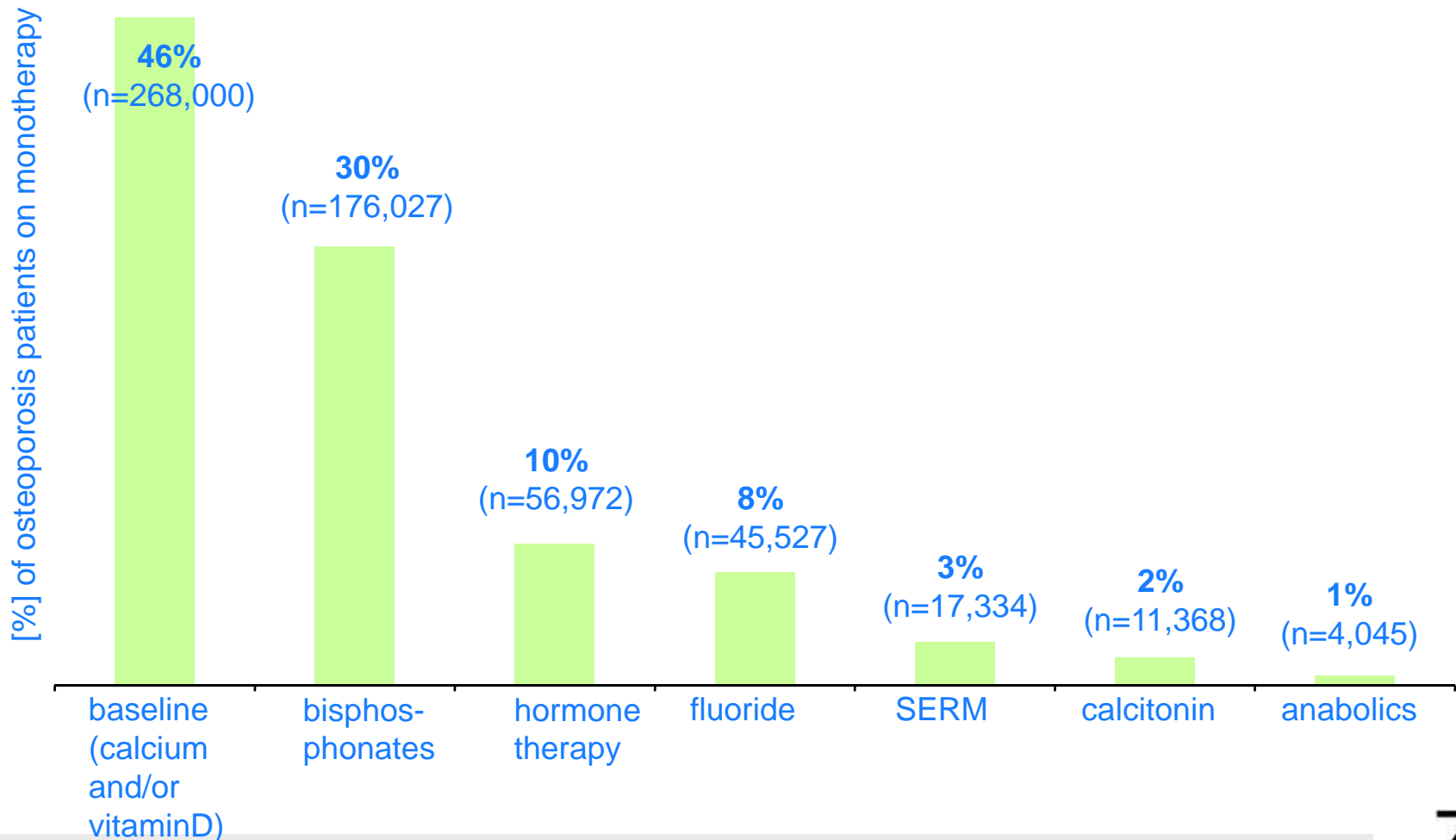


Quelle: Häussler, Gothe, Mangiapane, Glaeske, Pientka, Felsenberg, Dtsch. Ärzteblatt Jg 103, Heft 39, 2006: 2542-2548

Welche Arzneimittel werden bei den PatientInnen zur Therapie angewendet?



Nur 46% der n=579.271 PatientInnen mit einer Monotherapie bekamen eine „Basisbehandlung“



Die Kosten für die Behandlung der Osteoporose in D liegen bei
of 5,4 Mrd. € (2003)

	million €	% in all
Inpatient	3.026	56%
Rehabilitation	233	4%
Outpatient*	232	4%
Medication	791	15%
Physical therapy*	169	3%
Medical aids*	73	1%
Nursing	894	17%
	5.419	100%

* incremental costs

Erläuterungen zum Verbrauch nach Arzneimittelgruppen

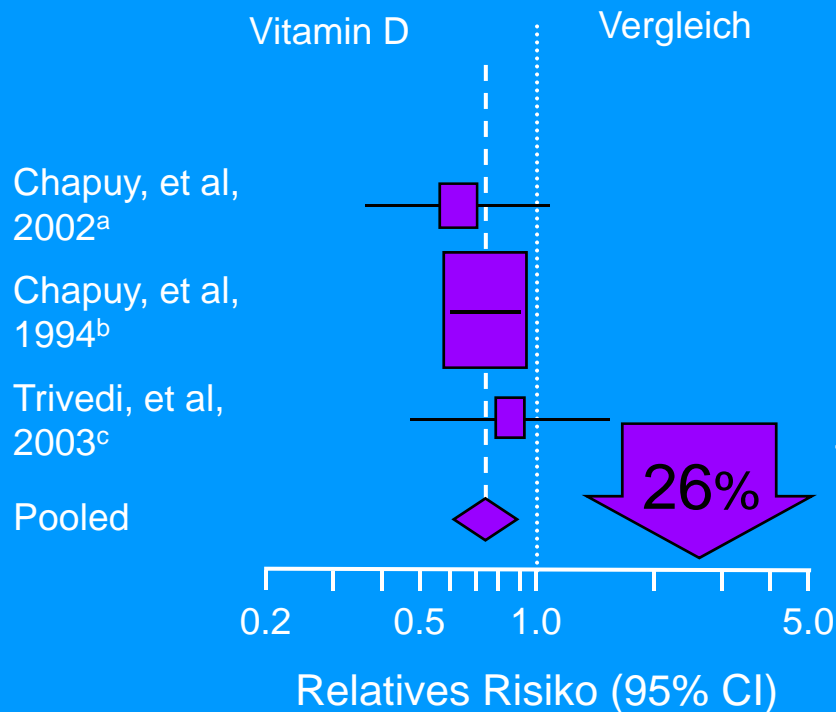
- 90% der Osteoporose-Patienten erhalten Analgetika (Symptomatische Behandlung)
- Auf Bisphosphonate („Goldstandard“) entfällt nur ein 10%er Verordnungsanteil – Vermeidung weiterer Brüche
- Calcium und Vitamin D eignen sich zur Prävention und zur Unterstützung einer Osteoporose-Therapie
- Vitamin D ist notwendig für die Kalziumresorption aus dem Darm (67% der PatientInnen unterversorgt; (Lim et al., 2005: Definiert als 25 (OH) D3-Spiegel <30 ng/ml)
- Vitamin D-Mangel führt zum Anstieg des Parathormons im Serum und damit zur Knochenresorption
- Vitamin D–Mangel erhöht das Sturzrisiko ebenso wie das Frakturrisiko, weil auch die neuro-muskulären Funktionen verschlechtert werden

Vitamin D (Calcitriol) ist präventiv notwendig, weil....

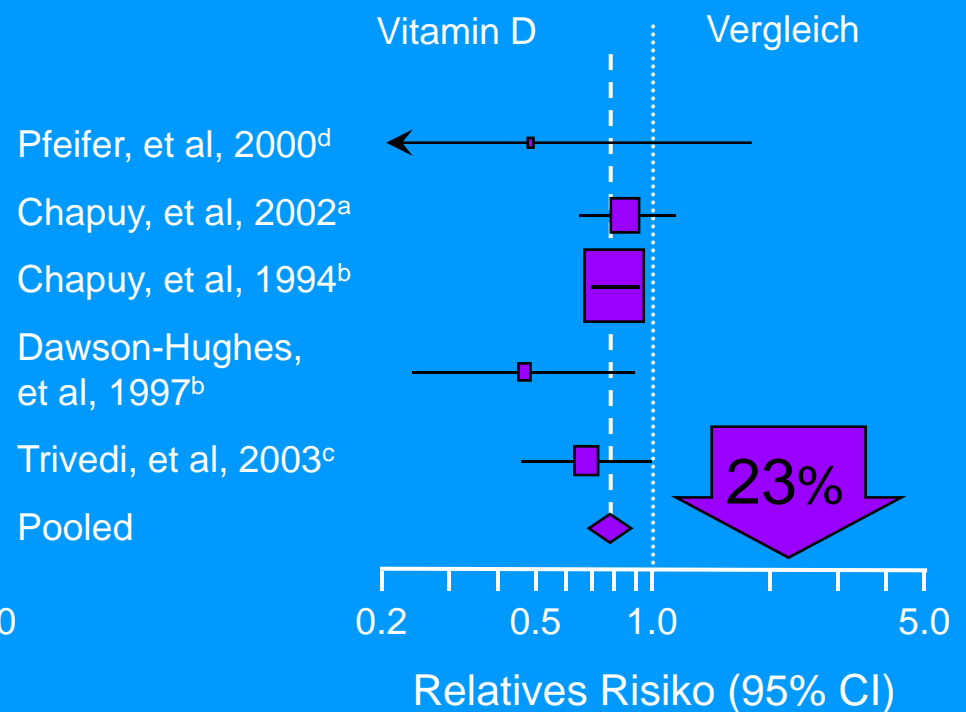
- ...vor allem für Frauen Hormonpräparate nicht mehr über längere Zeiten eingesetzt werden dürfen
- ...ältere Frauen sich weniger dem für die Bildung von Vitamin D notwendigen Sonnenlicht aussetzen und Sonnenschutzcremes nutzen
- ...Vitamin D nicht ausreichend in der Nahrung verfügbar ist (im Gegensatz zum Calcium)
- ...mit dem Alter die Fähigkeit der Haut abnimmt, Vitamin D zu synthetisieren
- ...die tägliche Einnahme nicht sorgfältig genug umgesetzt wird
- ...das Frakturrisiko mit dem Vitamin D3-Spiegeln korreliert ist

Frakturrisikoreduktion durch 700-800 I.E. Vitamin D täglich

Hüftfrakturen



Nicht-vertebrale Frakturen



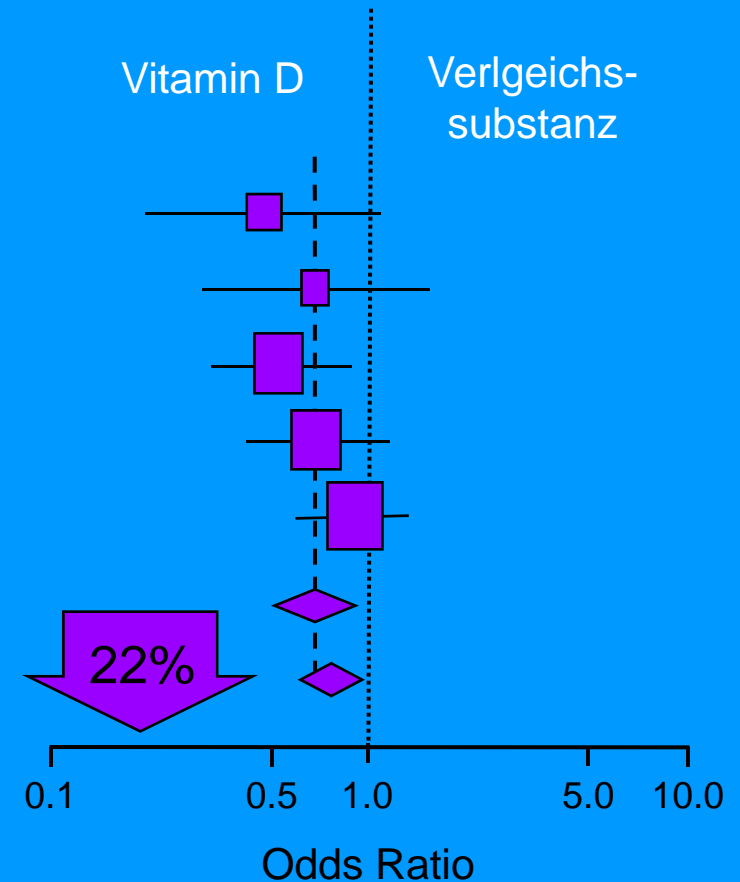
CI = confidence interval

^a24 mo; ^b36 mo; ^c60 mo; ^d12 mo

Nach Bischoff-Ferrari HA, et al. *JAMA*. 2005; 293:2257–2264., Abb. nach Ringe, 2007

Verminderung des Sturzrisikos durch Vitamin D

Primär Analyse		Odds ratio (95% CI)
Pfeifer, et al, 2000	(n=137)	0.47 (0.20–1.10)
Bischoff, et al, 2003	(n=122)	0.68 (0.30–1.54)
Gallagher, et al, 2001	(n=246)	0.53 (0.32–0.88)
Dukas, et al, 2004	(n=378)	0.69 (0.41–1.16)
Graafmans, et al, 1996	(n=354)	0.91 (0.59–1.40)
Pooled (uncorrected)	(n=1237)	0.69 (0.53–0.88)
Pooled (corrected)	(n=1237)	0.78 (0.64–0.92)



CI = confidence interval, Abbildung nach Ringe, 2007

Voraussetzung für eine medikamentöse Prävention?

- Vitamin D ist ein gut verträgliches Vitamin, es werden auch hohe Dosierungen gut vertragen (bis zu 10.000 IE/Tag) (Calcitriol)
- Erst 25(OH)D3 Spiegel von >88 ng/ml (200 nmol/L) können zur Hyperkalzämie führen, das wären mehr als 40.000 IE Vit D/Tag. Insofern ist von einer guten Verträglichkeit auszugehen (Voraussetzung für medikamentöse Prävention wie bei Jod oder Folsäure)
- Vitamin D gilt als Wirkstoff mit großer therapeutischer Breite, daher auch in der Leitlinie DVO empfohlen (800 – 1.200 IE/Tag)
- Effizienz der Prävention als Maßnahme außerhalb der indizierten Therapie?

PatientInnen mit Risikofaktoren?

- Menschen mit Vitamin D Unterversorgung und Ernährungsgewohnheiten ohne oder mit wenig Calcium
- Mütterliche Frakturen
- Muskulärer Status
- Verringerung der Körpergröße (>4 cm Abweichung)
- Zeit der Fruchtbarkeit bei Frauen (Eintritt der Wechseljahre vor dem 45. Lebensjahr)
- Untergewicht (BMI <18)
- Körpergröße über 1,80 m
- Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten Jahren
- Erster Wirbelbruch, Sturzhäufigkeit
- Risikofaktoren bei Männern und Frauen außer den geschlechtsspezifischen gleich?

PatientInnen mit Risikofaktoren?

Sechs Risikofaktoren bei Männern neben der Knochendichte am Femur (Lewis et al, 2007)

- ...die Einnahme trizyklischer Antidepressiva
- ...prävalente Frakturen
- ...eine Immobilität im Sinne der Unfähigkeit, einen kurzen Gehstest zu absolvieren
- ...Stürze im vergangenen Jahr
- ...ein Lebensalter von mehr als 80 Jahren und
- ...eine Depression unabhängig von der Einnahme von Antidepressiva
- Auch bei Frauen auf sturzfördernde Arzneimittel achten (bestimmte Antihypertensiva (orthostatische Störungen), Tranquilizer, Hypnotika usw.)

PatientInnen mit Risikofaktoren?

Und die Kosten für Vitamin D?

Etwa 0,05 – 0,10 Euro p.d., also rund 36,50 Euro pro Jahr

- Bei etwa 8 Mio. PatientInnen rund 300 Mio. Euro, Kosten verordnete Arzneimittel rd. 800 Mio., Gesamtkosten 5,4 Mrd. Euro
- Allerdings: Vitamin D kann nicht alleine die Gesamtkosten „substituieren“, aber wahrscheinlich verringern.
- Das Problem bleibt: Wie können die „richtigen“ Menschen für die Primärprävention gefunden werden oder Vitamin D für alle älteren Menschen?
- Die Vermeidung von Wiederholungsbrüchen sollte dagegen durch eine konsequente leitliniengerechte und effiziente Therapie (Arzneimittel, auch Hüftprotektoren), sowie Ernährungs- und Bewegungsberatung erreicht werden.

Osteoporose (OP)-PatientInnen im Morbi-RSA

- 2 x Diagnose pro Jahr, chronisch, 183 DDD
- Finanzielle Zuweisungen für Therapien zur Vermeidung weiterer Brüche, nicht für allgemeine Prävention
- z.B. 52-jährige Frau, gesund 1.025 €
- 52 jährige Frau mit menop. OP 1.025 €
+ Morbi-Zuweisung 881 €

1.906 €
- Wird Prävention noch finanziert, obwohl sich die 36,50 € lohnen würden, damit bei der 52jährigen keine Osteoporose entsteht („Gewinn“ 990 Euro)
- Aber wie viele müssen behandelt werden, um einen Sturz oder eine Krankheit zu vermeiden? Ca. 2.000 bei einer Prävalenz von 10% - 73.000 € noch effizient?
- Forschung zur medikamentösen Prävention dringend erforderlich

Die Herausforderung....

Nicht nur
für die
Therapie

....,



...sondern
auch für die
Prävention!

Figure 13.1 Lessons from the Cochrane Collaboration.
From *Cochrane News*. Issue no. 7 (June 1996):7.



**Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit...**

