

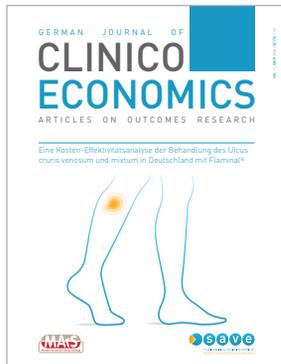
GERMAN JOURNAL OF

CLINICO ECONOMICS

ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Der Einfluss einer Buprenorphin/Naloxon-Behandlung auf die Kosten der Abhängigkeit von verschreibungspflichtigen Opioiden: Übertragung einer US-Datenbankanalyse auf Deutschland





ClinicoEconomics Germany ist eine peer-reviewed Zeitschrift für Pharmakoökonomie und Outcomes Research zu den Thematiken der ökonomischen Konsequenzen von neuen Therapien sowie der Gesundheitspolitik mit einem Fokus auf die deutschsprachigen Länder (Deutschland, Österreich, Schweiz).

Das Ziel der Zeitschrift ist eine qualitativ-hochwertige und gleichzeitig schnelle Publizierung von (aktuellen) gesundheitsökonomischen Analysen mit einem Fokus auf die Relevanz in den D-A-CH Ländern.

www.clinicoeconomics.eu

www.germanjournal-clinicoeconomics.de

Editor-in-Chief

Dr. Stefan Walzer

Chief Managing Editor

Daniel Dröschel

Editorial Board

Prof. Dr. York Zöllner

Dr. Helge Schumacher

Björn Schwander

Dr. Sebastian Casu

Dr. Elvira Müller

Dr. Victoria Tomantschger

Dominik Nusser

Prof. Dr. Thomas Hammerschmidt

Gerd Gottschalk

Dr. Jan Helfrich

Design und Layout

newattitude comunicazione



<http://www.marketaccess-pricingstrategy.de>

All rights reserved, including translation into other languages.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by means of electronic or mechanical equipment, including photocopying, recording or information storage systems, without the written permission of MARs and S.A.V.E. S.r.l.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Der Einfluss einer Buprenorphin/Naloxon-Behandlung auf die Kosten der Abhängigkeit von verschreibungspflichtigen Opioiden: Übertragung einer US-Datenbankanalyse auf Deutschland

E Kharitonova¹, A Khemiri², S Aballéa², J Ruby³, V Zah⁴

¹ Creativ-Ceutical, Chicago, IL, USA

² Creativ-Ceutical, Paris, France

³ Indivior Inc., Richmond, VA, USA

⁴ ZRx Outcomes Research Inc., Mississauga, ON, Canada

ZUSAMMENFASSUNG

HINTERGRUND

Das Ziel der Studie war der Vergleich des Ressourcenverbrauchs zwischen Patienten mit einer Abhängigkeit von verschreibungspflichtigen Opioiden (OPD), die mit einer Buprenorphin/Naloxon-Kombination behandelt wurden, und OPD-Patienten ohne pharmakologische Therapie.

METHODIK

Aus der Truven-MarketScan®-Medicaid-Datenbank wurden Patientendaten für den Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2013 extrahiert. Die Patientengruppen wurden gemäß ihren Charakteristika gematched. Der Ressourcenverbrauch, der Medikationskosten, stationäre und ambulante Pflege sowie Urintests beinhaltet, wurde für 12 Monate für jede Gruppe berechnet. Aus den US-Daten wurden die Kosten für jede Ressourcenkategorie geschätzt und anschließend – basierend auf deutschen Kostendaten – auf Deutschland übertragen.

ERGEBNISSE

Insgesamt lagen nach dem Matching Daten für 2.385 Patienten vor. Von diesen wurden 1.456 im Medikationsarm und 1.389 im Vergleichsarm über 12 Monate analysiert. Die Jahreskosten für Patienten, die mit Buprenorphin/Naloxon behandelt wurden, waren geringer als die für Patienten ohne pharmakologische

Korrespondierender Autor:

Vladimir Zah

ZRx Outcomes Research Inc.

3373 Cawthra Rd.

Mississauga, ON L5A 2X8

Canada

T: +1-416-953-4427

Therapie. Eine Buprenorphin/Naloxon-Behandlung resultierte in Einsparungen von 211 € in Deutschland und 2.388 € in den USA pro Patient pro Jahr.

SCHLUSSFOLGERUNG

Obwohl die Behandlung von Patienten mit einer Abhängigkeit von verschreibungspflichtigen Opioiden (OPD mit Buprenorphin/Naloxon mit Medikationskosten einhergeht, resultiert die Therapie in Nettoeinsparungen im Vergleich zu einem Szenario ohne pharmakologische Therapie.

HINTERGRUND

„Opioide“ oder „Opiate“ sind ein Sammelbegriff für eine chemisch heterogene Gruppe natürlicher Substanzen, die aus der Mohnblume gewonnen werden, sowie synthetischer und semisynthetischer Derivate (bspw. Oxycodon, Methadon, Codein, Buprenorphin). Gemäß einem Bericht des Büros für Drogen und Kriminalität der Vereinten Nationen aus dem Jahr 2014 stellen Opiate und Opioide die Drogen mit der höchsten Mortalität dar [1]. Im Bericht wird die weltweite Prävalenz des Opioidkonsums in 2012 auf 0,7 % der erwachsenen Population oder 33 Millionen Menschen geschätzt. Die Hälfte davon nutzte verschreibungspflichtige Opioide, die restlichen Patienten konsumierten natürliche Opioide. Opioide können durch ihr hohes Suchtpotenzial bereits nach wenigen Versuchen zu einer Abhängigkeit führen.

Die ökonomische Last der Opioidabhängigkeit ist substanzial: 30–50 % aller Patienten, die eine Behandlung wegen Drogenmissbrauchs in Europa oder den USA beginnen, geben Opioide als primären Drogenmissbrauch an [1]. Gleichzeitig gibt es bei einer bestehenden Opioidabhängigkeit kaum medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten.

Die vorliegende Studie untersucht die Kostenstrukturen in den USA und in Deutschland; beides Länder mit einer Vielzahl an pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten der Opioidabhängigkeit inklusive der Erhaltungstherapie mit Methadon, Buprenorphin oder Buprenorphin/Naloxon. Trotz dieser verfügbaren Behandlungsoptionen erhalten laut unterschiedlichen Schätzungen 80 % der Opioidabhängigen in den USA [2] und 40–70 % der Opioidabhängigen in Deutschland [3] keine pharmakologische Behandlung.

Während die Abhängigkeitsbehandlung kostenträchtig ist, sollte bedacht werden, dass Patienten, die nicht behandelt werden, durch die hohe Morbidität unter Umständen weitaus höhere Kosten für das Gesundheitssystem verursachen können [4, 5]. So wurde beispielsweise gezeigt, dass unbehandelte Patienten eine 2,3-mal höhere Wahrscheinlichkeit für eine Notfallauf-

nahme haben und sogar eine 6,7- bis 12-mal höhere Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung aufweisen [6]. Des Weiteren nutzten diese Patienten häufiger verschreibungspflichtige Medikamente [7].

Eine Studie aus dem Jahr 2007 schätzte die Gesundheitsausgaben für den Missbrauch von verschreibungspflichtigen Opioiden auf 25 Milliarden US-Dollar, zuzüglich 26 Milliarden US-Dollar an verlorener Produktivität und 5 Milliarden US-Dollar zusätzlicher Kosten für das Rechtssystem [8].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist der Vergleich der Gesundheitsausgaben für opioidabhängige Patienten, die mit Buprenorphin/Naloxon behandelt werden, und für Patienten ohne pharmakologische Therapie in den USA und in Deutschland.

MATERIAL UND METHODE

DATENQUELLE UND STUDIENPOPULATION

Aus der Truven-MarketScan®-Medicaid-Datenbank wurden relevante Patientendaten für den Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2013 identifiziert. Der Ressourcenverbrauch wurde anschließend in mehreren Kategorien geschätzt, insbesondere im Hinblick auf die psychiatrische und nichtpsychiatrische stationäre Behandlung, die ambulante Pflege und die Medikationskosten. Basierend auf dieser Datenextraktion wurden zwei Patientenkohorten identifiziert: Patienten mit einer Buprenorphin/Naloxon-Behandlung („Behandelt“) und Patienten ohne pharmakologische Therapie („Unbehandelt“).

Die Ressourcennutzung und die Kosten über einen Zeitraum von 12 Monaten für Medicaid-Patienten mit einer Opioidabhängigkeit (OPD) wurden für die USA auf der Basis von öffentlichen Verwaltungsdaten („claims data“, Truven MarketScan® Medicaid) geschätzt, die etwa 50 Millionen Versicherte erfassen.

Als Einschlusskriterien für die Behandelte-Gruppe fungierten unter anderem mindestens zwei Eintragungen

in der Datenbank für die Nutzung von Buprenorphin/Naloxon mit einer zweiten Eintragung 30 bis 75 Tage nach dem ersten Eintrag (um Kurzbehandler auszuschließen). Das Indexdatum wurde als Datum der ersten Verschreibung in diesem Zeitraum definiert. Nicht in die Behandelt-Gruppe aufgenommen wurden Patienten, wenn sie eine Medikation sechs Monate vor dem Indexzeitraum erhielten (bspw. Methadon, Buprenorphin oder Buprenorphin/Naloxon). Einzige Ausnahme war eine sofortige Verschreibung bis zu 15 Tage nach dem Indexdatum, falls eine Verschreibung von Methadon oder Buprenorphin zur Unterstützung des Behandlungswechsels zu einer Buprenorphin/Naloxon-Behandlung nach der Einführungsphase oder zur Einführungsphase/Titration früh im Behandlungsprozess erfolgte.

Patienten in der Unbehandelt-Gruppe wurden basierend auf einer Opioidabhängigkeitsdiagnose an zwei unterschiedlichen Daten innerhalb eines Sechs-Monats-Zeitraums selektiert. Das Indexdatum wurde als Erstdiagnose definiert. Die Einschlusskriterien für diese Gruppe waren:

- » keine Behandlung mit Methadon, Buprenorphin oder Buprenorphin/Naloxon während der 12 Monate nach dem Indexdatum;
- » die Patienten in beiden Gruppen mussten mindestens 6 Monate fortlaufend in der Datenbank erfasst sein.

Die beiden ausgewählten Gruppen wurden des Weiteren reduziert, um nur die Patienten zu identifizieren, die unter einer Opioidabhängigkeit basierend auf einer Schmerztherapie mit Opioiden litten. Diese Patienten wurden anhand von Verschreibungen für Opioiden innerhalb der sechs Monate nach der Initiierung einer Opioidbehandlung identifiziert. Patienten mit einer Opioidverschreibung innerhalb der 28 Tage nach der Sechs-Monats-Periode wurden als Abhängige definiert. Die Patientencharakteristika mit den größten Abweichungen zwischen den beiden Gruppen wurden als Matching-Kriterien definiert. Um diese Unterschiede

statistisch kontrollieren zu können, wurde ein direktes Matching für Patienten mit einer Buprenorphin/Naloxon-Behandlung und ohne pharmakologische Therapie durchgeführt. Hierzu wurde ein Exact-1:1-Matching ohne Austausch angewendet [11]. Die ursprünglichen Patientencharakteristika wurden verglichen, unter anderem in Bezug auf Alter, Geschlecht, Ethnie, Prävalenz von Komorbiditäten und Art der Versicherung. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, für die keine eindeutige Zuordnung (matching without replacement) in der jeweils anderen Gruppe durchgeführt werden konnte. Die Matching-Kriterien wurden dabei wie folgt bestimmt: Alter (+ 10 Jahre), Geschlecht, Art der Versicherung (managed Medicaid als Kopfpauschale gegenüber Fee-for-Service) sowie Präsenz der Diagnose einer psychischen Störung, chronischer Schmerzen und von Tumoren. Um auch Differenzen in nicht sichtbaren Patientencharakteristika kontrollieren zu können, wurden Patienten auch im Hinblick auf psychiatrische und nichtpsychiatrische Hospitalisierungen, die zugehörigen Kosten sowie die Kosten der ambulanten Versorgung (nach Zehntel) während der Prä-Indexphase abgeglichen. Nicht behandelte Patienten, die mit einem behandelten Patienten gematched wurden, standen für das weitere Matching nicht mehr zur Verfügung (Matching without replacement).

Die Kostenschätzungen wurden aus der Perspektive der (öffentlichen) Medicaid-Versorgung (USA) und der gesetzlichen Krankenversicherungen (Deutschland) durchgeführt. Die einzelnen Ressourcen und Kosten wurden den definierten Kategorien zugeordnet. Für die US-amerikanische Population wurden die entsprechenden Kosten aus der Datenbank errechnet. Diese wurden basierend auf dem Verbraucherpreisindex [9] auf das Jahr 2014 adjustiert und in Eurobeträge gemäß dem Wechselkurs der Europäischen Zentralbank umgerechnet [10]. Für die deutsche Analyse wurden die deutschen Kosten den Ressourcenverbräuchen für jede Kategorie zugerechnet.

Trotz der offensichtlichen Unterschiede der beiden Gesundheitssysteme und der daraus resultierenden Di-

vergenz in der klinischen Praxis werden die Ergebnisse zunächst als Schätzung für die Nettokosten angesehen.

Zur Übertragung in den deutschen Kontext wurden die einzelnen Kategorien verglichen, wobei einige Kostenpunkte oder Ressourcenkategorien im deutschen Kontext nicht aufgenommen werden konnten. Dementsprechend mussten die Leistungen ausgewählt werden, die wahrscheinlich die größten Unterschiede in der Kostenkalkulation ausmachen. In der Literatur werden dabei vor allem die folgenden Kostentreiber genannt: Behandlungskosten (Medikation, Rehabilitationsprogramme, psychosoziale Therapien) und Morbiditätskosten (Depressionen, psychische Störungen, kardiovaskuläre oder andere Ereignisse, die in der Unbehandelt-Gruppe auftraten). Mit diesen Kostenarten wurden die Kalkulationen in folgende Bereiche aufgeteilt: stationäre Behandlung, ambulante Behandlung und Medikationskosten [12, 13].

Für die stationären Kosten wurde ein zweifacher Ansatz gewählt. Die Kosten für eine psychiatrische Hospitalisierung und Vergiftungsfälle wurden basierend auf den jeweiligen DRGs (diagnosis related groups) in den USA und den entsprechenden DRGs in Deutschland (Fallpauschalenkatalog 2014) berechnet. Zudem wurde im Hinblick auf die durchschnittliche Verweildauer ein Vergleich zwischen den US-amerikanischen und den deutschen DRGs durchgeführt, um einen ähnlichen Krankheitsschweregrad sowie eine ähnliche klinische Praxis zu gewährleisten.

Für nichtpsychiatrische Hospitalisierungen (ausgeschlossen davon: Vergiftung und toxische Effekte der Drogen) konnte kein direkter Vergleich der Ressourcenverbräuche zwischen den USA und Deutschland erfolgen. Korrespondierende deutsche DRGs wurden für einige Ereignisse mit hoher Prävalenz identifiziert, um eine höchstmögliche Ähnlichkeit der beiden Länder zu gewährleisten. Zu dieser Gruppe gehörten Brustschmerzen, Verdauungsstörungen, Kaiserschnitt und vaginale Entbindung. Zu diesen einzelnen DRGs konnten deutsche Kosten erhoben werden. Die durchschnittlichen US-amerikanischen Kosten zu diesen

Ereignissen wurden unter Rückgriff auf die Datenbank berechnet. Ein Kostenverhältnis für jedes DRG-Paar wurde kalkuliert, um das Verhältnis zwischen den deutschen und den US-amerikanischen Kosten berechnen und bewerten zu können.

Das durchschnittliche Kostenverhältnis wurde als Umrechnungskurs zwischen den stationären Kosten in den USA und in Deutschland angenommen. DRGs mit einer höheren Anzahl an Hospitalisierungen erhielten in dieser Berechnung eine stärkere Gewichtung, um die klinische Realität abzubilden. Die Umrechnungsrate wurde anschließend den durchschnittlichen Kosten einer nichtpsychiatrischen Hospitalisierung zugerechnet, um eine Schätzung der deutschen stationären Kosten zu erhalten. Auf diese Weise konnten 99 % der psychiatrischen und 100 % der nichtpsychiatrischen Hospitalisierungen in die Berechnung aufgenommen werden.

Bei der Kostenberechnung für die ambulante Versorgung wurden die Besuche beim Allgemein- und beim Facharzt sowie Urintests für Opiate aufgenommen. Die Kosten für Besuche beim Facharzt wurden separat für die häufigsten und relevantesten Fachbereiche berechnet (Psychiatrie, Chirurgie, Dermatologie, Labor, innere Medizin, Pathologie, Neurologie, Orthopädie und Radiologie). Besuche bei weiteren Fachärzten wurden in einer Einheitsgruppe als Durchschnittskosten aller Fachärzte, die in die Kalkulation eingeflossen sind, berechnet.

Für jeden Patienten wurden des Weiteren Kostenschläge für ungeplante Arztbesuche und die Aufnahme in der Notfallambulanz berechnet. Die ambulanten Kosten für Deutschland wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) 2014 entnommen.

Die Medikationskosten berücksichtigen Buprenorphin/Naloxon, andere Analgetika und Betäubungsmittel. Basierend auf einer Kalkulation wurden unter der Annahme ihres geringen Einflusses auf die Gesamtkosten weitere Arzneimittel ausgeschlossen. Die Behandlung mit Buprenorphin/Naloxon wurde in der Kalkulation mit 2-mg- und 8-mg-Dosierung angenommen. Andere Medikationen wurden basierend auf ihrem Verbrauch

TABELLE 1

Einzelkosten für Deutschland und die USA pro Kategorie

Kategorie	US-Durchschnittskosten ¹		Deutsche	
	Behandelt	Unbehandelt	Einzelkosten ¹ 2014 in €	Quelle
PSYCHIATRISCHE STATIONÄRE BEHANDLUNG				
ALKOHOL-/ DROGENMISSBRAUCH ODER -ABHÄNGIGKEIT				
> alkoholbezogen	3.516,67	2.599,00	1.888,18	Fallpauschalenkatalog 2014 V60A und V60B – Alkoholintoxikation und Alkoholentzug oder Störungen durch Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit mit oder ohne psychotischem Syndrom oder HIV-Krankheit
> opioidbezogen	7.076,50	8.033,50	1.651,60	Fallpauschalenkatalog 2014 V63Z – Störungen durch Opioidgebrauch und Opioidabhängigkeit
> andere Drogen oder medikationsbezogen	3.006,11	4.262,75	1.542,40	Fallpauschalenkatalog 2014 V64Z – Störungen durch anderen Drogengebrauch und Medikamentenmissbrauch und andere Drogen- und Medikamentenabhängigkeit
andere psychiatrische Zustände				
> akute Anpassungsstörung & psychosoziale Dysfunktion	4.280,64	16.933,28	1.829,69	Fallpauschalenkatalog 2014 U61Z – Schizophrene, wahnhaft und akut psychotische Störungen
> Neurosen und Psychosen	5.270,40	6.144,69	1.907,48	Fallpauschalenkatalog 2014 U63Z – Schwere affektive Störungen
> Persönlichkeitsstörungen und Impulskontrolle	2.227,68	7.486,71	1.762,76	Fallpauschalenkatalog 2014 U66Z – Ess-, Zwangs- und Persönlichkeitsstörungen und akute psychische Reaktionen oder psychische Störungen in der Kindheit
VERGIFTUNGEN UND TOXISCHE WIRKUNGEN VON DROGEN, MEDIKAMENTEN UND ANDEREN SUBSTANZEN	7.250,00	9.186,50	1.495,68	Fallpauschalenkatalog 2014 X62Z – Vergiftungen/Toxische Wirkungen von Drogen, Medikamenten und anderen Substanzen oder Folgen einer medizinischen Behandlung oder bestimmte Erfrierungen und andere Traumata
NICHTPSYCHIATRISCHE STATIONÄRE BEHANDLUNG²	11.330,37	11.353,63	3.585,09	Basierend auf einem Umrechnungswert von mehreren DRGs berechnet (siehe Methodenteil)
AMBULANTE VERSORGUNG				
ALLGEMEINARZT	51,83	51,40	21,48	Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2014 (Code 1410)
FACHARZT				
> Psychiatrie	61,36	66,67	41,33	Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2014 (Code 21211)
> Chirurgie	58,13	59,81	43,87	Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2014 (Code 7211)
> Dermatologie	50,00	41,00	35,66	Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2014 (Code 10211)
> Labor	14,67	12,33	29,58	Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2014 (Code 12210)
> innere Medizin und Pathologie	58,98	48,30	41,94	Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2014 (Code 13211)
> Neurologie	71,67	62,36	44,58	Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2014 (Code 16211)
> Orthopädie	55,45	55,86	39,92	Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2014 (Code 18211)
> Radiologie	43,68	13,00	25,94	Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2014 (Code 24211)
> Andere	62,30	47,04	41,22	Durchschnitt aller Fachärzte (Ausnahmen: Radiologen, und Laborleistungen)

Kategorie	US-Durchschnittskosten ¹		Deutsche	
	Behandelt	Unbehandelt	Einzelkosten ¹ 2014 in €	Quelle
ZUSATZKOSTEN				
> ungeplante Arztbesuche	91,00	49,67	20,60	Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2014 (Durchschnitt der Codes 1100, 1101, 1102)
> Notfallaufnahme	72,23	71,82	15,90	Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2014 (Code 1210)
URINTEST	4,60	4,47	3,05	Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2014 (Code 32146)
MEDIKATION³				
Buprenorphin/Naloxon				
> 2 mg	3,03	N/A	1,52	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 28-Tabletten-Packung
> 8 mg	5,10	N/A	4,89	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 28-Tabletten-Packung
Andere Analgetika				
> Acetaminophen/Hydrocodon-Bitartrat	< 0,01	< 0,01	0,06	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 100 von 80-mg-Einheiten
> Acetaminophen/Oxycodonhydrochlorid	< 0,01	< 0,01	0,06	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 100 von 80-mg-Einheiten
> Oxycodonhydrochlorid	0,05	0,06	0,06	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 100 von 80-mg-Einheiten
> Tramadolhydrochlorid	< 0,01	< 0,01	< 0,01	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 100 von 200-mg-Einheiten
> Ibuprofen	< 0,01	< 0,01	< 0,01	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 100 von 800-mg-Einheiten
> Morphinsulfat	0,03	0,03	0,01	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 100 von 200-mg-Einheiten
> Naproxen	< 0,01	< 0,01	0,06	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 50 von 10-mg-Einheiten
PSYCHOTROPIKA				
> Alprazolam	0,10	0,10	0,37	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 50 von 1-mg-Einheit
> Clonazepam	0,10	0,09	0,28	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 50 von 2,5-mg-Einheiten
> Quetiapin Fumarat	0,05	0,04	< 0,01	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 100 von 400-mg-Einheiten
> Citalopram Hydrobromid	0,01	0,01	0,04	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 100 von 40-mg-Einheiten
> Trazodonhydrochlorid	< 0,01	< 0,01	< 0,01	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 100 von 100-mg-Einheiten
> Zolpidem Tartrat	0,05	0,06	0,18	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 20 von 10-mg-Einheiten
> Duloxetinhydrochlorid	0,09	0,09	0,05	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 98 von 60-mg-Einheiten
> Lorazepam	0,15	0,07	0,13	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 50 von 2,5-mg-Einheiten
> Fluoxetinhydrochlorid	0,01	0,01	0,01	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 100 von 40-mg-Einheiten
> Lamotrigin	0,01	0,01	< 0,01	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 196 von 200-mg-Einheiten
> Diazepam	0,01	0,01	0,03	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 50 von 10-mg-Einheiten
> Venlafaxinhydrochlorid	0,02	0,02	0,01	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 20 von 150-mg-Einheiten
> Sertralinhydrochlorid	< 0,01	< 0,01	0,01	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 100 von 100-mg-Einheiten
> Bupropionhydrochlorid	0,01	0,01	0,01	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 90 von 300-mg-Einheiten
> Divalproex Natrium	< 0,01	0,01	< 0,01	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 200 von 1.000-mg-Einheiten
> Hydroxyzin Pamoat	< 0,01	< 0,01	0,01	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 100 von 25-mg-Einheiten
> Paroxetinhydrochlorid	0,03	0,01	0,01	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 100 von 40-mg-Einheiten
> Escitalopram Oxalat	0,15	0,16	0,12	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 50 von 20-mg-Einheiten
> Risperidon	0,89	0,79	0,12	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 250 von 50-mg-Einheiten
> Amitriptylinhydrochlorid	< 0,01	< 0,01	< 0,01	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 100 von 100-mg-Einheiten
> Aripiprazol	1,48	1,54	0,47	Gelbe Liste Pharmindex 2014, 98 von 15-mg-Einheiten

¹ Pro stationärer Einweisung, pro Besuch in der ambulanten Versorgung, pro Tablette für Buprenorphin/Naloxon, pro mg für andere Medikamente

² Andere als Vergiftung und toxische Wirkungen bei Drogen

³ Inklusive Patientenzuzahlung

in Milligramm berechnet, um mögliche Probleme bei Packungsgröße und -inhalt zu umgehen. Die Basis für die deutschen Preise war die Gelbe Liste Pharmindex 2014, wobei der günstigste Preis pro Milligramm Verwendung fand. Die Zuzahlung in Deutschland wurde auf 5 € pro Packung festgeschrieben und in der Kalkulation der Medikationskosten pro Patient subtrahiert. Die Einzelkosten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Zur Kalkulation der Zusammenhänge zwischen der Behandlungsgruppe und des Ressourcenverbrauchs wurden Standardmethoden der bivariaten Statistik genutzt. Um die statistische Signifikanz zwischen den Gruppen zu testen, wurde ein Student-t-Test angewen-

det. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS (Version 9.3) mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt. Um die Robustheit der Extrapolation im deutschen Kontext zu analysieren, wurden diverse deterministische Einwegsensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei wurden die Ressourcenverbräuche in jeder Kategorie innerhalb des 95-Prozent-Konfidenzintervalls verändert und die jeweiligen Kosten diesen Werten zugeordnet.

ERGEBNISSE

Basierend auf den Einschlusskriterien wurden 2.891 opioidabhängige Patienten, die mit Buprenorphin/Na-

TABELLE 2

Patientencharakteristika vor Matching

		Behandelt (n = 2.891)	Unbehandelt (n = 8.255)	p-Wert
Geschlecht	Männlich	844 (29.19 %)	2.706 (32.78 %)	p = 0,0004
	Weiblich	2.047 (70.81 %)	5.549 (67.22 %)	
Rasse	Weiß	2.418 (83.64 %)	6.071 (73.54 %)	p < 0,0001
	Schwarz	128 (4.43 %)	1.091 (13.22 %)	
	Hispanoamerikaner	70 (2.42 %)	201 (2.43 %)	
	Andere(r)	275 (9.51 %)	892 (10.81 %)	
Alter	Durchschnitt (Standardabweichung)	35.47 (9.69)	40.15 (11.47)	p < 0,0001
	Min–Max	[11.0–65.0]	[15.0–71.0]	
	Median	33	39	
Mindestens eine Diagnose mit:				
	Drogenmissbrauch und -abhängigkeit, Alkoholmissbrauch	1.927 (66.66 %)	5.952 (72.10 %)	p < 0,0001
	HIV/AIDS	14 (0.48 %)	111 (1.34 %)	p = 0,0002
	Hepatitis	183 (6.33 %)	704 (8.53 %)	p = 0,0002
	Psychische Störung (außer Drogen- oder Alkoholkonsum)	1.853 (64.10 %)	5.611 (67.97 %)	p = 0,0001
	Akute Schmerzen	310 (10.72 %)	896 (10.85 %)	p = 0,85
	Chronische Schmerzen	748 (25.87 %)	2.542 (30.79 %)	p < 0,0001
	Andere Schmerzdiagnose	2.581 (89.28 %)	7.631 (92.44 %)	p < 0,0001
	Phlebitis and Thrombophlebitis	9 (0.31 %)	75 (0.91 %)	p = 0,001
	Sepsis	19 (0.66 %)	186 (2.25 %)	p < 0,0001
	Infektion der Weichgewebe	281 (9.72 %)	929 (11.25 %)	p = 0,02
	Syphilis	10 (0.35 %)	36 (0.44 %)	p = 0,52
	Tuberkulose	1 (0.03 %)	7 (0.08 %)	p = 0,69
	Tumore	98 (3.39 %)	492 (5.96 %)	p < 0,0001
Medicaid-Pauschale	Fee-for-Service	1.660 (57.42 %)	5.227 (63.32 %)	p < 0,0001
	Kopfpauschale	1.231 (42.58 %)	3.028 (36.68 %)	

loxon behandelt wurden, sowie 8.255 Patienten ohne pharmakologische Therapie identifiziert. Beim Vergleich der beiden Gruppen im Hinblick auf Demografie, Prävalenz, Komorbiditäten und Art der Versicherung konnten einige signifikante Unterschiede festgestellt werden (siehe Tabelle 2). Patienten, die keine pharmakologische Therapie erhielten, waren im Durchschnitt älter (40 Jahre gegenüber 36 Jahren bei Patienten mit einer Buprenorphin/Naloxon-Behandlung), eher männlich (33 versus 29 %) sowie eher afroamerikanisch (13 versus 4 %). Des Weiteren hatten diese Patienten auch eine signifikant höhere Prävalenz bei psychischen Stö-

rungen, chronischen Schmerzen, Tumoren, Venenentzündungen und Sepsis. Eine größere Anzahl an Patienten, die mit Buprenorphin/Naloxon behandelt wurden, war über einen Managed-Care-Plan mit Kopfpauschale anstatt eines Fee-for-Service-Plans versichert, der bei Patienten ohne pharmakologische Therapie häufiger war.

Das Matching resultierte in 2.385 Patienten pro Gruppe; die Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 dargestellt. Von diesen lagen für 1.456 und 1.389 Patienten 12-Monats-Daten vor, die in die Ressourcenverbrauchsanalyse sowie die Kostenschätzung aufgenommen wurden.

TABELLE 3

Patientencharakteristika nach Matching

		Behandelt (n = 2.385)	Unbehandelt (n = 2.385)	p-Wert
Geschlecht*	Männlich	660 (27.67 %)	660 (27.67 %)	p = 1,00
	Weiblich	1.725 (72.33 %)	1.725 (72.33 %)	
Rasse	Weiß	1.999 (83.82 %)	1.830 (76.73 %)	p < 0,0001
	Schwarz	108 (4.53 %)	244 (10.23 %)	
	Hispanoamerikaner	58 (2.43 %)	55 (2.31 %)	
	Andere(r)	220 (9.22 %)	256 (10.73 %)	
Alter**	Durchschnitt (Standardabweichung)	35.46 (9.38)	35.70 (9.41)	p = 0,37
	Min–Max	[11.0–65.0]	[18.0–64.0]	
	Median	33	34	
Mindestens eine Diagnose mit:				
	Drogenmissbrauch und -abhängigkeit, Alkoholmissbrauch	1.533 (64.28 %)	1.539 (64.53 %)	p = 0,86
	HIV/AIDS	7 (0.29 %)	11 (0.46 %)	p = 0,34
	Hepatitis	135 (5.66 %)	111 (4.65 %)	p = 0,12
	Psychische Störung (außer Drogen- oder Alkoholkonsum)	1.500 (62.89 %)	1.500 (62.89 %)	p = 1,00
	Akute Schmerzen	237 (9.94 %)	189 (7.92 %)	p = 0,01
	Chronische Schmerzen	562 (23.56 %)	562 (23.56 %)	p = 1,00
	Andere Schmerzdiagnose	2.148 (90.06 %)	2.148 (90.06 %)	p = 1,00
	Phlebitis and Thrombophlebitis	8 (0.34 %)	15 (0.63 %)	p = 0,14
	Sepsis	13 (0.55 %)	11 (0.46 %)	p = 0,68
	Infektion der Weichgewebe	212 (8.89 %)	233 (9.77 %)	p = 0,30
	Syphilis	8 (0.34 %)	8 (0.34 %)	p = 1,00
	Tuberkulose	0	2 (0.08 %)	p = 0,50
	Tumore	43 (1.80 %)	43 (1.80 %)	p = 1,00
Medicaid-Pauschale*	Fee-for-Service	1.384 (58.03 %)	1.384 (58.03 %)	p = 1,00
	Kopfpauschale	1.001 (41.97 %)	1.001 (41.97 %)	

* Matching-Kriterium ** Matching-Kriterium (±10 Jahre)

Die Ressourcenverbräuche sowie Kostenschätzungen für beide Länder sind in Tabelle 4 dargestellt.

Die Analyse zeigt konsistent höhere Ressourcenverbräuche in allen Kategorien für Patienten ohne pharmakologische Therapie. Unbehandelte Patienten wiesen im Vergleich zu Patienten, die mit Buprenorphin/Naloxon behandelt wurden, eine höhere Anzahl an psychiatrischen Einweisungen sowie an Einweisungen aufgrund von Vergiftungen und toxischen Wirkungen auf (0,48 versus 0,23 bzw. 0,06 versus 0,02; $p < 0,001$ in beiden Fällen). Die Anzahl an opioidbezogenen psychiatrischen Einweisungen war ähnlich in beiden Gruppen, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass diese Patienten zwar keine pharmakologische, aber andere nicht-pharmakologische Therapien erhalten (Rehabilitation und psychosoziale Therapie).

In der unbehandelten Gruppe war die Anzahl an nicht-psychiatrischen Einweisungen sowie die Inanspruchnahme der ambulanten Versorgung höher. Die intensivere ambulante Versorgung war dabei vor allem durch eine doppelt so hohe Anzahl an Besuchen bei Fachärzten getrieben. Des Weiteren war bei Patienten ohne pharmakologische Therapie eine höhere Anzahl an Notfallaufnahmen festzustellen.

Die Anzahl der Urintests für Opioide war relativ ähnlich in beiden Gruppen, wobei die Patienten ohne pharmakologische Therapie ungefähr einen zusätzlichen Test innerhalb der 12 Monate benötigten.

Die Nutzung von Analgetika war im unbehandelten Arm erheblich höher. Feststellen ließ sich insbesondere eine signifikant höhere Nutzung von Oxycodon, Hydrocodon, Tramadol und Morphin. In Milligramm-Äquivalenten lag

TABELLE 4

Ressourcenverbrauch und Kosten pro Patient pro Jahr

Kategorie	Ressourcennutzung		Kosten US, in € ¹		Kosten Deutschland, in €	
	Behandelt	Unbehandelt	Behandelt	Unbehandelt	Behandelt	Unbehandelt
Psychiatrische stationäre Versorgung	0,23	0,48	1.116,77	1.714,51	395,63	872,29
> davon opioidbezogene	0,04	0,04	283,06	321,34	66,06	66,06
Vergiftung und toxische Wirkung von Medikamenten	0,02	0,06	145,00	551,19	29,91	89,74
Nichtpsychiatrische stationäre Versorgung²	0,19	0,46	2.152,77	5.222,67	681,17	1.649,14
Ambulante Versorgung	38,36	63,12	2.341,26	3.425,39	1.254,01	2.140,56
Besuche beim Allgemeinarzt	8,76	10,27	454,02	527,92	188,16	220,60
Facharztbesuche	23,52	42,60	1.447,87	2.161,99	969,13	1.756,84
Zusatzkosten	6,08	10,25	439,37	735,48	96,72	163,12
Urintest	3,35	4,03	15,43	18,03	10,22	12,30
Medikamente³			3.658,89	886,28	3.662,23	1.480,11
Buprenorphin/Naloxon, 2-mg-Dosierung	36,49	0	110,58	0	49,04	0
Buprenorphin/Naloxon, 8-mg-Dosierung	557,31	0	2.843,82	0	2.628,11	0
Andere Analgetika	12.007,79	23.156,53	88,44	341,16	581,52	1.118,08
Psychotropika	20.420,94	18.950,6	616,05	545,12	403,56	362,03
Gesamt			9.430,13	11.818,07	6.033,17	6.244,14
			Diff: 2.387,94 €		Diff: 210,97 €	

¹ Umgerechnet in € 2014 ² Andere als Vergiftung und toxische Wirkungen bei Drogen ³ Inklusive Patientenzuzahlung

deren Nutzung zwei- bis fünfmal so hoch wie in der Patientengruppe mit einer pharmakologischen Therapie.

Die Ergebnisse zeigen, dass Medikamente den größten Kostenanteil bei der Gruppe der Patienten mit einer Buprenorphin/Naloxon-Therapie ausmachen. Bei Patienten ohne medikamentöse Therapie waren die Hauptkostentreiber die nichtpsychiatrischen stationären Einweisungen.

Die stationären Kosten sind in Deutschland erheblich geringer als in den USA. Die Umrechnungsrate, die als Verhältnis zwischen den stationären Kosten in Deutschland und denen in den USA errechnet wurde, lag bei 0,26, was zeigt, dass deutsche Kostenträger im Vergleich zu den USA ein Viertel der dortigen stationären Kosten tragen müssen. Die ambulanten Kosten waren in den USA ungefähr doppelt so hoch wie in Deutschland.

Die Gesamtkosten für die beiden Gruppen in Deutschland waren mit 6.033 € für behandelte Patienten und 6.244 € für unbehandelte Patienten ähnlich. In den USA ergab sich ein erheblicher Kostenvorteil von 2.388 € pro behandeltem Patient pro Jahr bei einer Buprenorphin/

Naloxon-Behandlung. Dabei wurden Kosten von 9.430 € (95-Prozent-Konfidenzintervall: 8.659 €, 10.201 €) für die Buprenorphin/Naloxon-Behandlung und von 11.818 € (95-Prozent-Konfidenzintervall: 10.151 €, 13.486 €) für die unbehandelte Gruppe berechnet.

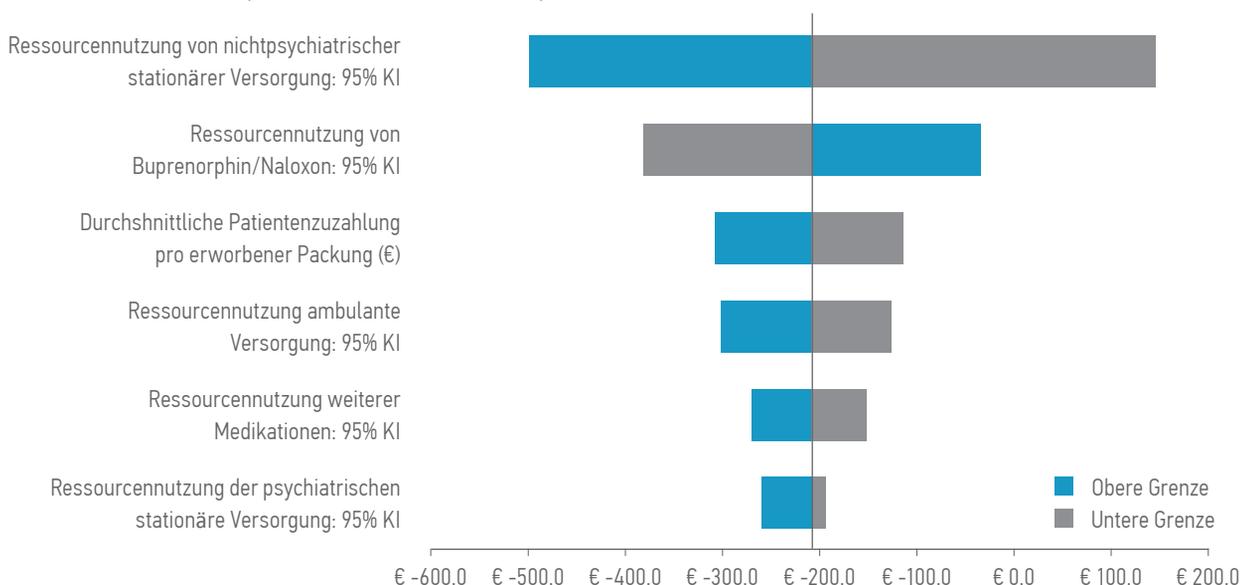
Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind in einem Tornado-Diagramm zusammengefasst, wobei die Parameter nach Einfluss geordnet wurden (siehe Abbildung 1). Die Abbildung zeigt, dass lediglich die Anzahl an nichtpsychiatrischen Einweisungen die Ergebnisse zugunsten einer nichtpharmakologischen Therapie ändern könnte. Allerdings würden selbst in diesem Fall die Kosten für eine Buprenorphin/Naloxon-Behandlung lediglich um maximal 150 € höher ausfallen.

DISKUSSION

Um die Frage zu beantworten, inwiefern die medikamentöse Behandlung einer Opioidabhängigkeit ökonomisch vertretbar ist, wurde in der vorliegenden Analyse eine medikamentöse Buprenorphin/Naloxon- mit einer nichtmedikamentösen Therapie verglichen, hier in den USA und in Deutschland.

ABBILDUNG 1
Tornado-Diagramm (Deutschland)

Inkrementelle Gesamtkosten ("Behandelte vs Unbehandelte")



Die Ergebnisse zeigen, dass die Nettokosten für eine Buprenorphin/Naloxon-Behandlung einer Opioidabhängigkeit im Vergleich zu den Nettokosten für Patienten ohne eine pharmakologische Therapie geringer waren. Patienten mit einer unbehandelten Abhängigkeit von verschreibungspflichtigen Opioiden resultierten in zusätzlichen Kosten von 211 € in Deutschland und 2.388 € in den USA pro Patient pro Jahr.

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Wie bei Datenbankanalysen allgemein üblich, wurden die Patientengruppen basierend auf den beobachteten Ereignissen definiert, was zu Selektionsverzerrungen führen kann. Um die Charakteristika der Patientengruppen zu standardisieren, wurde ein Multikriterien-Matching durchgeführt. Des Weiteren ist die Ressourcennutzung, die in die Analyse eingeflossen ist, nicht vollumfänglich, da einige Kategorien im Bereich der ambulanten Versorgung ausgeschlossen werden mussten. Dies war hauptsächlich dem Umstand geschuldet, dass die damit zusammenhängenden Kosten nicht ermittelt werden konnten. Nichtsdestotrotz wurden die wichtigen Kostentreiber stationäre Versorgung und medikamentöse Therapie in der Analyse berücksichtigt. Die Schätzung der ambulanten Versorgung wurde auf die Anzahl der Arztbesuche limitiert. Andere Leistungen wie beispielsweise Labortests, radiologische Untersuchungen und weitere Kostenfaktoren wurden ausgeschlossen.

Ein weiterer Kritikpunkt des Analyseansatzes liegt in der Nichtberücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte bei Medikamenten. Da diese Rabatte allerdings auf alle Medikamente angewendet werden müssten, würden sich zwar die tatsächlichen Kostenwerte verändern, die Differenz der Kosten und somit die zentrale Aussage der Analyse bliebe allerdings gleich.

Des Weiteren wurde in der Analyse festgestellt, dass es den Trend gibt, dass unbehandelte Patienten vor allem auch eine höhere Anzahl an Rehabilitationsmaß-

nahmen erhalten. Aus einer gesetzlichen Krankenversicherungsperspektive wären diese Kosten allerdings zu vernachlässigen, da Rehabilitationsmaßnahmen in Deutschland nicht von der GKV bezahlt werden.

Schlussendlich hängt die Akzeptanz der Extrapolation der Ergebnisse auf den deutschen Kontext von der starken Annahme der Übertragbarkeit der US-amerikanischen Ressourcennutzung auf den deutschen Markt für Patienten mit einer Abhängigkeit von verschreibungspflichtigen Opioiden ab. Diese Limitation konnte insofern etwas abgeschwächt werden, als US-amerikanische öffentliche Gesundheitsdaten (Medicaid), die eher dem deutschen Ressourcenverbrauch in der Behandlung der Opioidabhängigkeit entsprechen dürften, als Basis genutzt wurden.

Weitere Forschungen im Bereich der tatsächlichen deutschen Ressourcennutzung und Kosten könnten diese vorläufigen Ergebnisse unterstützen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Traditionell bewerten Gesundheitsbehörden und Kostenerstatter die Kosten für ein neues Medikament nach ihrer Wirksamkeit gegenüber einer Vergleichstherapie. Dieser Fokus geht zulasten von weiteren Kostenaspekten einer Behandlung, was bei manchen chronischen Erkrankungen eine zu kurzfristige Betrachtung darstellen kann. Die vorliegende Analyse zeigt nicht nur, dass unbehandelte opioidabhängige Patienten zusätzliche Gesundheitskosten verursachen, sondern auch, dass die medikamentöse Therapie dieser Patienten durch geringere direkte Nettogesamtkosten eine kosteneffektive Behandlung darstellt. Des Weiteren kann diese Art der Analyse, die nicht nur die komparativen medikamentösen, sondern alle direkten medizinischen Kosten berücksichtigt, Kostenträger in ihrem Verständnis der Gesamtkostenstruktur einer Krankheit unterstützen.

INTERESSENKONFLIKTE

E Kharitonova, A Khemiri und S Aballéa sind Gesundheitsökonominnen bei Creativ-Ceutical. J Ruby ist Gesundheitsökonom bei Indivior (INDV). V Zah ist CEO von ZRx Outcomes und Gesundheitsökonom.

Die Studie wurde gesponsert von Indivior Inc., Richmond, VA, USA. A Kharitonova und S Aballéa weisen keine finanziellen Beziehungen zu INDV auf, J Ruby ist bei INDV als Gesundheitsökonom angestellt, V Zah erhielt Beraterhonorare von INDV.

REFERENZEN

- » United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug report 2014, United Nations. June 2014. Verfügbar unter: http://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf (letzter Zugriff: 13.01.2014).
- » National Drug and Alcohol Research Center Australia. Estimating unmet demand for pharmacotherapy maintenance treatment in NSW. 2012. Verfügbar unter: <https://ndarc.med.unsw.edu.au/project/estimating-unmet-demand-pharmacotherapy-maintenance-treatment-nsw-0> (letzter Zugriff: 13.01.2015).
- » Casati A, Piontek D, Pfeiffer-Gerschel T. Patterns of non-compliant buprenorphine, levomethadone, and methadone use among opioid dependent persons in treatment. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* 2014; 21 (9): 19. doi: 10.1186/1747-597X-9-19. Verfügbar unter: <http://www.substanceabusepolicy.com/content/9/1/19> (letzter Zugriff: 13.01.2015).
- » Jan SA. Introduction: Landscape of Opioid Dependence. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2010; 16 (1 Suppl B): S4–8.
- » Veilleux JC, Colvin PJ, Anderson J, York C, Heinz AJ. A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. *Clinical Psychology Review* 2010; 30 (2): 155–166. doi: 10.1016/j.cpr.2009.10.006. E-pub 30.10.2009.
- » Jan SA. Patient Perspective, Complexities, and Challenges in Managed Care. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2010; 16 (1 Suppl B): S22–25.
- » White AG, Birnbaum HG, Mareva MN, Daher M, Vallow S, Schein J, Katz N. Direct Costs of Opioid Abuse in an Insured Population in the United States. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2005; 11 (6): 469–479.
- » Birnbaum HG, White AG, Schiller M, Waldman T, Cleveland JM, Roland CL. Societal Costs of Prescription Opioid Abuse, Dependence, and Misuse in the United States. *Pain Medicine* 2011; 12 (4): 657–667. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01075.x. E-pub 10.03.2011.
- » Verfügbar unter: <http://www.usinflationcalculator.com/inflation/current-inflation-rates/>.
- » Verfügbar unter: <https://www.ecb.europa.eu/stats/exchange/eurofxref/html/eurofxref-graph-usd.en.html>.
- » Annemans L. Summary. Issues in the Design of Database Studies: A Focus on Selection Bias. *The Official News & Technical Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 2005.
- » Clark RE, Samnavliev M, Baxter JD, Leung GY. The evidence doesn't justify steps by State Medicaid programs to restrict opioid addiction treatment with buprenorphine. *Health Affairs* 2011; 30 (8): 1425–1433.
- » Schackman BR, Leff JA, Polsky D, Moore BA, Fiellin DA. Cost effectiveness of long term outpatient buprenorphine/naloxone treatment of opioid dependence in primary care. *Journal of General Internal Medicine* 2012; 27 (6): 669–676.

