

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 2

Gerd Glaeske  
Christel Schick Tanz

mit Beiträgen von Cornelia Gerdau-Heitmann, Klaus Giersiepen,  
Falk Hoffmann, Marcel Sieberer, Christian Steuber und Roland Windt

unter Mitarbeit von Angela Fritsch, Friederike Höfel, Claudia Kretschmer,  
Christian Schalauka, Daniela Stahn, Melanie Tamminga  
und Hans-Jürgen Tiburzy

# **BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010**

Auswertungsergebnisse der  
BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2008 bis 2009

Juni 2010

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 2

**Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

**BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010**

- Herausgeber: BARMER GEK  
Hauptverwaltung Schwäbisch Gmünd  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
73529 Schwäbisch Gmünd  
[www.barmer-gek.de](http://www.barmer-gek.de)
- Autoren: Gerd Glaeske, Christel Schickanz  
Zentrum für Sozialpolitik (ZeS),  
Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und  
Versorgungsforschung  
Forschungsschwerpunkt „Arzneimittelversorgungsforschung“  
Universität Bremen, Parkallee 39, 28209 Bremen
- Titelfoto: Christian Schalauka
- Verlag: Asgard-Verlag, Einsteinstraße 10, 53757 St. Augustin
- ISBN: 978-3-537-44102-7

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Planbar, transparent und iterativ! .....</b>	<b>7</b>
1.1	Wie sollten Maßnahmen zur Regulierung im Arzneimittelmarkt aussehen? .....	7
1.2	Welche Alternativen sind international beschrieben? .....	16
1.3	Nationale Probleme und Lösungsstrategien.....	23
<b>2</b>	<b>Ergebnisse der Arzneimittelanalysen.....</b>	<b>35</b>
2.1	Methodik .....	35
2.2	Versichertenbezogene Steigerungen: Bis zu 14 % .....	42
2.2.1	Hohe Ausgaben bei wenigen Versicherten.....	77
2.2.2	Fazit.....	81
2.3	Versorgung mit Zytostatika .....	84
<b>3</b>	<b>Spezielle Analysen zu den einzelnen Indikationsgebieten..</b>	<b>99</b>
3.1	Brustkrebserkrankungen bei Frauen und der Einfluss der Hormontherapie in und nach den Wechseljahren .....	99
3.2	Arzneimitteltherapie des Prostatakarzinoms .....	110
3.3	Multiple Sklerose .....	124
3.4	Verordnungscharakteristika von Antidepressiva .....	137
3.5	Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit nicht- organischer Harninkontinenz.....	150
<b>4</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>167</b>
<b>5</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>169</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>171</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>204</b>



## **Vorwort**

### **Versorgungsqualität muss stimmen!**

Die BARMER und die GEK haben sich zum 1. Januar 2010 zur größten gesetzlichen Krankenkasse in Deutschland vereinigt. Das schließt die Zusammenführung der vorhandenen Versorgungsforschungs-Kompetenz beider Kassen ein und ermöglicht die Fortführung dieses Arzneimittel-Reports, wie er ursprünglich im Hause der GEK entwickelt und unterstützt wurde. Es wird damit eine Basis für Analysen innerhalb der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) geschaffen, die mit 8,8 Millionen Versicherten für fast 13 % der GKV-Population steht und damit ein mehr und mehr repräsentatives Bild der Entwicklungen in der Versorgung der Patientinnen und Patienten abbilden kann.

Der BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010 enthält erstmals Auswertungen, die neben Daten der GEK auch Daten der BARMER berücksichtigen. Dies soll im Jahr 2011 erheblich ausgebaut werden. Dabei geht es um die Darstellung der Entwicklung in der Arzneimittelversorgung, einem Bereich, der derzeit sowohl von der Politik, von den Kassen wie aber auch von den pharmazeutischen Herstellern und deren Verbänden intensiv diskutiert wird. Im Mittelpunkt stehen Fragen der Kosten-Nutzen-Bewertung, der Preisverhandlungen zwischen Herstellern und Kassen sowie der zukünftigen Finanzierbarkeit von Arzneimitteltherapien, die zur Behandlung von schweren Erkrankungen wie Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis oder Krebs eingesetzt werden und bei denen Jahrestherapiekosten von 50.000 Euro und mehr keine Seltenheit sind. Um so notwendiger ist es, die aktuelle Versorgung mit Arzneimitteln transparent darzustellen, ihren Nutzen zu bewerten und Empfehlungen zu erarbeiten, mit denen die GKV auch in Zukunft allen Versicherten, unabhängig von ihrem sozialen und sozioökonomischen Status, die Teilhabe am therapeutischen Fortschritt zusichern kann. Unser Arzneimittel-Report, übrigens der 10. seit dem Ersterscheinen und nun der erste nach der Vereinigung von BAR-

MER und GEK, bietet für diese Überlegungen einen relevanten Beitrag, schließlich muss man die Realität verstehen, um zukünftige Konzepte darauf aufbauen zu können.

Im Mittelpunkt dieses Arzneimittel-Reportes stehen Krankheiten, bei denen die Therapie mit so genannten Spezialpräparaten eine wichtige Rolle spielt: Es geht um Multiple Sklerose und um onkologische Erkrankungen. Dabei werden auch erstmals für die GKV Rezepturen ausgewertet, die in der Onkologie eine zunehmende Bedeutung für die Ausgaben haben, aber auch, wie die kürzlich aufgedeckten Betrügereien einiger Apotheker zeigten, neue Instrumente für eine bessere Transparenz der Abrechnung und der Qualität notwendig machen. Wenn aber einige Anbieter die Intransparenz der Versorgung zur eigenen Bereicherung auf Kosten der Gesundheit von Patientinnen und Patienten missbrauchen, sollten sie künftig von der Versorgung ausgeschlossen werden.

Der BARMER GEK Arzneimittel-Report wird erstellt in Kooperation mit dem Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) der Universität Bremen. Wir danken Herrn Prof. Glaeske und seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für die sorgfältige Erstellung des Reports. Dieser Report ist auch Ausdruck dafür, dass wir die schon lange bestehende Kooperation in Zukunft weiter fortführen und intensivieren werden.

Wir hoffen, dass auch diese Publikation in unserer Report-Reihe auf Interesse bei den Leserinnen und Lesern stoßen wird.

Schwäbisch Gmünd/Wuppertal, im Juni 2010

Der Vorstand der BARMER GEK

Dr. jur. Rolf-Ulrich Schlenker

Birgit Fischer

Jürgen Rothmaier

## **1 Planbar, transparent und iterativ!**

### **1.1 Wie sollten Maßnahmen zur Regulierung im Arzneimittelmarkt aussehen?**

Der deutsche Arzneimittelmarkt nimmt gemessen am Umsatzvolumen die dritte Position weltweit ein, der größte Teilmarkt in Deutschland ist die Arzneimittelversorgung im Rahmen der GKV, in dem 30,9 Mrd. Euro im Jahre 2009 ausgegeben wurden (vfa, 2010). Die pharmazeutische Industrie in Europa verlor in den vergangenen Jahren an Wettbewerbsfähigkeit gegenüber Unternehmen aus den USA. Insbesondere Deutschland und Italien verzeichneten negative Entwicklungen. Deutschland war Anfang der 1990er Jahre noch drittgrößter Arzneimittelproduzent weltweit, hat diesen Rang jedoch verloren und lag vor einiger Zeit deutlich hinter den USA, Japan, dem Vereinigten Königreich und Frankreich. Unter den zehn umsatzstärksten Unternehmen befindet sich kein deutscher Konzern mehr. Dies resultiert auch aus einem Konzentrations- und Globalisierungsprozess in der Pharmabranche, der weiter anhält und dessen Auswirkungen auf die Innovationsbereitschaft und Qualität der Arzneimittelversorgung unter kritischer Beobachtung stehen sollten. Dabei wäre es für die Arzneimittelversorgung in Deutschland auch wichtig, erfolgreich forschende Unternehmen in Deutschland zu haben (wie z.B. Boehringer Ingelheim), da neue Produkte häufig auch die Situation auf dem Heimatmarkt berücksichtigen und trotz der gängigen europäischen Zulassungspraxis auch hier häufig bevorzugt auf den Markt gebracht werden (z.B. Tiotropium als ein empfehlenswertes Mittel zur Langzeittherapie bei COPD).

### **Marktingstandort – Forschungsstandort?**

Von einer solchen Situation entfernt sich der deutsche Pharmamarkt aber mehr und mehr, die therapeutischen und technologischen Innovationen sind schon lange nicht mehr die Stärke deutscher pharmazeutischer Unternehmen, hier sind Scheininnovationen ohne therapeutischen Zu-

satznutzen deutlich an der Spitze. In diesem Bereich nehmen allerdings deutsche Unternehmen keine Sonderstellung ein, noch immer führende Umsatzträger wie Pantozol<sup>®</sup>, Nexium<sup>®</sup> oder Inegy<sup>®</sup> sind typische Produkte global agierender Hersteller ohne erkennbaren Zusatznutzen, die aber nichtsdestotrotz erhebliche Ausgaben verursachen (Industrieumsatz 2009 ca. 450 Mio. Euro, Ausgaben alleine im Rahmen der GKV knapp 500 Mio. Euro). Die Firmen schaffen es offensichtlich immer wieder, auch Präparate mit bewährten und kostengünstigen Alternativen über Informationen und Marketing den Ärztinnen und Ärzten „in die Feder zu drücken“, diese Strategien, gepaart mit der Honorierung mit Anwendungsbeobachtungen („gekaufte Verordnungen“) machen Deutschland in vielen Indikationen eher zum „Marketing- als zum Forschungsstandort“. In den vergangenen Jahren entfielen rund 46 % aller neuen Wirkstoffe, die in die GKV eingeführt worden sind, auf die Gruppe der Mittel ohne erkennbaren Zusatznutzen (Fricke & Klaus, 2010, S. 4), was ein eher fragwürdiges Licht auf die Forschungskraft der pharmazeutischen Hersteller wirft. Der Vorteil für die Hersteller: Für alle neuen patentgeschützten Arzneimittel kann der Hersteller den Preis nach seinen Vorstellungen festlegen, es gab in der Vergangenheit kaum Instrumente, um z.B. Scheininnovationen schon alleine wegen des Preises vom GKV-Arzneimittelmittelmarkt fernzuhalten oder über deren Preis zu verhandeln. Der Anstieg der Arzneimittelausgaben in den vergangenen Jahren ist die Konsequenz dieses Defizits in der Regelung: Während – nach den Angaben des Statistischen Bundesamtes – die Ausgaben für Krankenhäuser zwischen den Jahren 2004 und 2008 um 10,5 % anstiegen und die für die Arzthonorare um 12,7 %, waren es bei den Arzneimitteln 33,6 %. Allerdings wäre es verkürzt, ausschließlich die Preise für diesen Anstieg verantwortlich zu machen, weil einige Arzneimittel auf den Markt gekommen sind, die einen therapeutischen Fortschritt bieten und auch die ambulanten Versorgungsmöglichkeiten in solchen Bereichen erhöht haben, in denen vorher die weit teureren stationären Behandlungen genutzt werden mussten (z.B. Imatinib, Trastuzumab, Bevacizumab oder auch die Protonenpumpeninhibitoren), dennoch blieb die nicht einmal begründungspflichtige Preisfestsetzung durch die pharma-

zeitischen Hersteller in Deutschland ein Ärgernis, ein Privileg, das übrigens in Europa nur noch in kleinen Pharmamärkten wie Dänemark oder Malta existiert. Die bekannten Preisunterschiede der gleichen Arzneimittel vom gleichen Hersteller in unterschiedlichen Ländern, zumeist mit deutlich höheren Preisen in Deutschland als in Ländern mit Instrumenten zur Intervention bei der Preisfindung (z.B. Verhandlungslösungen oder Kosten-Nutzen-Bewertungen), haben daher auch in Deutschland dazu geführt, neue Maßnahmen für eine Regulierung einzuführen, die auf Dauer die Arzneimittelausgaben zumindest im Rahmen der GKV in rationaler Weise begrenzen kann. Money for Value und Value for Money, statt „Mondpreisen“ für Mittel, deren einziger erkennbarer Unterschied zu bereits verfügbaren Arzneimitteln ist, dass sie neu und patentgeschützt sind.

### **Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung**

Der erste Schritt in diese Richtung wurde mit dem GKV-Modernisierungsgesetz (GMG) am 1.1.2004 mit der Gründung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) getan, das den Nutzen von Arzneimitteln, insbesondere von kostenintensiven Präparaten, bewerten und die Ergebnisse dieser Bewertung als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) weiterleiten sollte. Anhand dieser Empfehlungen sollte im G-BA beraten werden, das jeweilige Mittel ganz aus der GKV-Versorgung herauszunehmen, Therapiehinweise in den Arzneimittelrichtlinien für die Anwendung bei bestimmten Patientengruppen zu veranlassen oder den Zusatznutzen bestimmter Arzneimittelgruppen zu verneinen und in diesem Zusammenhang eine weitere Verordnungsfähigkeit nur noch zu erlauben, wenn die zur Diskussion stehenden Arzneimittel zum gleichen Preis wie die schon länger im Markt angebotenen bewährten Mittel angeboten werden. Die Diskussionen zu den Analoginsulinen oder zu Clopidogrel stehen stellvertretend für die Auswirkungen der IQWiG-Empfehlungen. Hier kann man eventuell über Ausnahmen in der Kindertherapie nachdenken. An dieser Stelle soll übrigens zumindest angemerkt werden, dass im Gegensatz zu den in der

öffentlichen Wahrnehmung häufig als negativ empfundenen Entscheidungen des IQWiG im Arzneimittelbereich insgesamt 26 von insgesamt 31 Empfehlungen positiv ausgegangen sind. In Erinnerung geblieben sind aber vor allem die Empfehlungen, die bei Herstellern, Ärzten und Patientengruppen besonders heftig auf Kritik stießen.

Der zweite Schritt wurde dann mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) am 1.4.2007 gesetzlich verankert, als nach der Nutzen-Bewertung nun auch die Kosten-Nutzen-Bewertung als obligatorisch eingeführt wurde. Dass die Methodik des IQWiG die GKV Rahmenbedingungen „ernst“ nahm, nach denen auch in den Alltagsentscheidungen der verordnenden Ärztinnen und Ärzte im Vergleich unterschiedlicher therapeutischer Möglichkeiten diejenige angewendet werden soll, die einen vorgegebenen Nutzen möglichst wirtschaftlich erreicht oder innerhalb eines gegebenen Budgets möglichst grossen Nutzen erzielt, setzte erhebliche Diskussionen auch mit deutschen Gesundheitsökonomern in Gang, denen nicht die gewählten Kosten-Effektivitäts-Studien, sondern eher die Kosten-Nutzwert-Studien mit der Dimension QUALYs als Methode der Wahl erschien. Diese Diskussionen halten auch noch immer an. Unabhängig davon ist jedoch die grundsätzliche gesetzliche Verankerung der Kosten-Nutzen-Bewertung der wesentliche Fortschritt; die Zeit der von den Herstellern ohne Interventionsinstrumentarien und Verhandlungslösungen festgesetzten Arzneimittelpreise (genauer Herstellerabgabepreise (HAP)) ist damit vorbei, der zweifelhafte deutsche Status als Referenzpreisland für die Verhandlungsbasis in anderen Ländern sollte damit auch der Vergangenheit angehören.

Bei all diesen notwendigen Interventionen im deutschen Markt ist allerdings auch zu berücksichtigen, dass nur eine transparente und dauerhafte bzw. verlässliche Regulierung des Arzneimittelmarktes zur Attraktivität des Standorts Deutschland beiträgt. Pharmazeutische Unternehmen benötigen ebenso wie die GKV und die Politik stabile Rahmenbedingungen. Bei der Pharmaindustrie gilt es, Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen langfristig planen zu können, bei der GKV und Politik eine langfri-

stige Bezahlbarkeit der Ausgaben im Versorgungssystem abzusichern und den Versicherten auch die Teilhabe am therapeutischen Fortschritt verlässlich auch für die Zukunft zuzusagen – trotz der Probleme, sowohl die Auswirkungen des therapeutischen Fortschritts als auch die der demographischen Veränderungen zutreffend vorherzusagen zu können. Entscheidenden Einfluss auf die Attraktivität des deutschen Arzneimittelmarktes üben die für die Verordnungsfähigkeit eines Medikamentes im Rahmen der GKV zuständigen Institutionen aus. Eine Vielzahl von Reformen schuf auf diesem lukrativsten Teilmarkt Deutschlands in den letzten Jahren eine zunehmende Intransparenz, wobei die kurzlebigen regulativen Eingriffe – mit begrenztem Erfolg – auf eine Eindämmung der Ausgabensteigerungen bei den Arzneimitteln abzielten. Allerdings waren von 1997 bis 2003 neue und unter Patent stehende Mittel weitgehend vor regulativen Maßnahmen wie Festbetragsregelungen geschützt. Die Pharmaunternehmen nutzten dieses Angebot, das die Forschungsaktivitäten fördern sollte, jedoch nur bedingt. Der Hauptanteil, der in diesem Zeitraum vermarkteten neuen Mittel, entfiel auf Analogprodukte, die nur selten therapeutische Vorteile oder Vorteile im Preiswettbewerb gegenüber den Erstanbietern mit sich brachten. Die Entscheidung über die Verordnungsfähigkeit eines Präparates sollte sich daher zukünftig an dauerhaften, transparenten und eindeutigen Kriterien orientieren, die sich von Effizienzoptimierung und therapeutischem Fortschritt leiten lassen. Die Weiterentwicklung einer so genannten „vierten Hürde“ als Voraussetzung für die Verordnungsfähigkeit eines Präparats könnte zur Verbesserung von Effizienz und Effektivität im Arzneimittelmarkt beitragen.

### **Die „vierte Hürde“ als ein Modell**

Aus dem Spannungsverhältnis zwischen dem Arzneimittelzulassungsrecht mit seinen „drei Hürden“ Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit und dem GKV-Leistungsrecht, das zusätzlich das Gebot der Wirtschaftlichkeit einbezieht, resultiert der Vorschlag der Einführung einer „vierten Hürde“ vor der Aufnahme eines Medikamentes in den GKV-Leistungskatalog. Für diese „vierte Hürde“ werden im Unterschied zu den zulassungsrelevanten

klinischen Prüfungen auch Versorgungs- und Endpunktstudien benötigt. Das Instrument der „vierten Hürde“ vermag insofern auch noch keine qualitätsorientierte Arzneimittelanwendung garantieren, als auch „richtige“ Medikamente „falsch“ eingesetzt werden können. Systematisch erstellte Evaluationen erleichtern es jedoch, in einem wenig übersichtlichen Markt die Präparate mit nachgewiesenem günstigem Nutzen-Kosten-Verhältnis zu identifizieren. Um die Aufnahme in den GKV-Leistungskatalog für neue Präparate und die Erhebung von Daten unter Alltagsbedingungen zu ermöglichen, stellt eine Kassenzulassung auf Zeit ein sinnvolles Instrument dar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens und der relative Stellenwert eines neuen Präparates können oft nicht allein anhand der Studien, die zur Erteilung der Zulassung eingereicht werden müssen, geschätzt werden. Die im Rahmen dieser Efficacy-Studien erfolgende starke Patientenselektion erhöht zwar die interne Validität der Studien, was den prinzipiellen Nachweis der Wirksamkeit erleichtert. Im Rahmen einer „vierten Hürde“ müssten aber substanzielle Prüf- und Klassifikationskriterien etabliert werden. Die Differenzierung muss den therapeutischen Nutzen und die Effizienz eines neuen Mittels in einem transparenten und nachvollziehbaren Kriterienraster berücksichtigen, damit die Anforderungen der GKV entsprechend dem §2 des SGB V prozeduralisiert werden können. Die Erstattungsfähigkeit in der GKV sollte sowohl an den Nachweis der klinischen Efficacy als auch der Effectiveness, der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen, geknüpft werden.

Wirksamkeit und Sicherheit müssen bei der Bewertung ebenso berücksichtigt werden wie z.B. die Vereinfachung oder Verbesserung der Anwendung. Auch alte Substanzen müssen in den Bewertungsprozess eingebunden werden. Die Wirksamkeit muss unter den üblichen Versorgungsbedingungen im Rahmen kontrollierter Vergleichsstudien geprüft sein – nur dann können Aussagen über den Stellenwert neuer Mittel getroffen werden. Zu den methodischen Anforderungen an solche Studien gehören:

- der Bezug auf relevante klinische Endpunkte (d.h. beispielsweise nicht nur der Nachweis der Blutdrucksenkung, sondern auch des Rückgangs der hypertonieassoziierten Morbidität und Mortalität sowie der Gesamtmortalität),
- die Vergleichbarkeit von Studien- und Zielpopulation,
- das Testen gegen die vorhandenen therapeutischen Alternativen in korrekter Dosierung und
- statistische Auswertung mit Intention to treat-Analysen.

Die derzeit zur Zulassung vorgeschriebenen Efficacy-Studien beschreiben die Effekte an der Gruppe von Probanden, die die Präparate exakt wie empfohlen auch tatsächlich eingenommen haben. Sie lassen aber keine Aussagen zu, welche Auswirkungen das Medikament beim Praxiseinsatz unter den verschiedenen Einflussfaktoren auf Verordnungsverhalten des Arztes und Compliance des Patienten haben wird. Eine Auswertung mit einer Intention to treat-Analyse bewertet das Arzneimittel unabhängig davon, ob die Probanden das ihnen aufgrund der Randomisierung verordnete Medikament überhaupt regelgerecht eingenommen haben und lässt so eine realistischere Aussage über die Effektivität von Arzneimitteln zu, wenn z.B. ausgeprägte unerwünschte Wirkungen zu häufigen Therapieabbrüchen führen (Erektionsstörungen bei Blutdrucksenkern, Blähungen beim Antidiabetikum Acarbose). Eine Intention to treat-Analyse stellt demnach eine notwendige, die Number needed to treat-Analyse (wie viele Probanden müssen statistisch behandelt werden, damit einer geheilt wird) eine hinreichende Bedingung von Effectiveness Studien dar. Die häufig zur besseren Produktvermarktung durchgeführten Non inferiority bzw. Äquivalenzstudien erfüllen diese Anforderungen in der Regel nicht.

Im Folgenden werden mögliche Prüfkriterien für die Nutzenbewertung therapeutischer Innovationen aufgelistet:

1. Das Mittel ist der erste Vertreter einer neuen Klasse von Arzneimitteln. Eine medizinisch nützliche Behandlung in einem klinisch relevanten Bereich einer Krankheit, für den bislang keine therapeutische Option verfügbar war, wird durchführbar.
2. Das Mittel bietet eine Verbesserung in der Behandlung gegenüber den bisher verfügbaren Mitteln bezüglich klinisch relevanter Endpunkte an. Der erforderliche Zusatzeffekt könnte in Abhängigkeit von der Indikation festgelegt werden. Wenn bisher bei lebensbedrohlichen Erkrankungen noch keine Arzneimittel verfügbar waren, nun aber mit einem Mittel eine gewisse Reduzierung der Mortalität wahrscheinlich wird, gewinnen auch kleine Verbesserungen im Outcome an Gewicht.
3. Das Mittel zeigt eine überlegene Wirksamkeit gegenüber den bisher angebotenen Mitteln in Studien an (z.B. >30 %, auch hier gilt die Überlegung aus 2.), die für einen Vergleich bzw. Nachweis des therapeutischen Fortschritts geeignet sind (siehe oben).
4. Mit dem Mittel können besser als bisher mögliche Komplikationen oder Folgen einer Erkrankung behandelt werden.
5. Das Mittel bietet eine Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (Verminderung von unerwünschten Wirkungen). Hierzu gehören auch Vorteile bezüglich der Compliance, die mit dem neuen Mittel einhergehen.
6. Das Mittel bietet im Sinne der Kosteneffektivität eine positiv zu beurteilende Kosten-Nutzen-Relation gegenüber den bisher angebotenen Mitteln oder sonstigen medizinischen Interventionen (z.B. operative Verfahren). Diese substantielle Prüfung folgt der Strategie, mit Arzneimitteln und nicht an Arzneimitteln zu sparen, wenn sie ihren Zusatznutzen unter Beweis stellen können.
7. Das Mittel führt zu einer veränderten Empfehlung in evidenzbasierten Leitlinien oder Therapieempfehlungen, vor allem mit Blick auf die

Verringerung der Verschreibung von weniger gut verträglichen und weniger kosteneffektiven Mitteln.

Es sind auch Abstufungen dieser Anforderungen denkbar, so dass es zu Innovationsabstufungen der Klasse A, B und C kommen könnte (siehe Fricke & Klaus, 2010, S. 4). Dies würde sich auf die Preisfindung für das jeweilige Produkt auswirken. „C“-Produkte können keinen Innovationsbonus erwarten, eher werden sie auch im Preis mit verfügbaren Generika gleichgesetzt, wenn diese bereits angeboten und im Nutzen vergleichbar sind. Die Entscheidungen im Rahmen der „vierten Hürde“ können auch zu einer „Zulassung auf Zeit“ für die GKV-Versorgung führen, wenn die Aussicht besteht, dass sich nach einer drei- bis fünfjährigen Erfahrung mit dem neuen Mittel die Vorteile klar und eindeutig ergeben. Dem Hersteller wird also die Vermarktung im GKV-Markt zu dem von ihm gewünschten Preis erlaubt, allerdings mit der Auflage, Nutzen-Studien mit klinisch-relevanten Endpunkten unter „real-life-Bedingungen“ durchzuführen. Wenn dieser Nutzen-Nachweis negativ ausfällt, wird das jeweilige Mittel wie ein „C“-Produkt behandelt. Bei positiver Nutzenbewertung könnte, sofern mit europäischem Wettbewerbsrecht konform, eine Verlängerung der Patentschutzfristen erfolgen, da der Hersteller zusätzliche Studienzeiten finanzieren muss.

Neben einer befristeten GKV-Zulassung zum Zwecke des Abschlusses von Endpunktstudien könnte man auch an beschränkte Zulassungen im Rahmen einer Erprobungsphase denken, die als beschränkende Faktoren

- spezielle Indikationen,
- besondere Kompetenz des Anwenders, oder
- Mindestzahlen der behandelten Patientinnen und Patienten

zur Voraussetzung haben könnten.

Es wird zuweilen kritisiert, dass eine „vierte Hürde“ von den zuständigen Behörden hauptsächlich zur Minderung der Ausgabensteigerungen bei Arzneimitteln eingesetzt werde. Die Erfahrungen aus Australien, Kanada und Großbritannien, wo eine Nutzen- bzw. Kosten-Nutzen-Bewertung bereits existiert, deuten jedoch darauf hin, dass dieses Ziel nicht dominiert. So führten die Leitlinien des britischen National Institute of Clinical Excellence (NICE) seit seiner Gründung 2000 erkennbar zu Mehrausgaben, da der Einsatz neuer Technologien und Medikamente in der Regel voll oder zumindest eingeschränkt empfohlen wurde.

## **1.2 Welche Alternativen sind international beschrieben?**

### **Frankreich**

Seit 1994 schließt der französische Staat vertreten durch das Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) und die pharmazeutische Industrie Frankreichs Rahmenverträge (Accord Cadre 2003 bis 2009) ab, die die Verfahren und Bedingungen der Preissetzung und -revision bei Arzneimitteln im ambulanten und stationären Bereich regeln.

In Frankreich sind das Niveau des therapeutischen Zusatznutzens eines Arzneimittels, das durch die Commission de la Transparence (CT) der Haute Autorité de Santé (HAS), des französischen Äquivalents zum Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, festgelegt wird, und der Zulassungsweg entscheidend ist für das Verfahren der Preisfestsetzung für Arzneimittel in der ambulanten Versorgung. Zunächst wird in diesem Zusammenhang die grundsätzliche Entscheidung zur Kostenerstattung getroffen. Dann erst wird bei einer gegebenen Wirksamkeit der niedrigst mögliche Preis ausgehandelt. Im Falle von innovativen Arzneimitteln finden allerdings keine Preisverhandlungen statt. Unternehmen können ihre Preise frei festsetzen, müssen sich in der Preissetzung aber an den Preisen auf den großen Arzneimittelmärkten der Europäischen Union und an den Preisen therapeutisch ähnlicher Produkte orientieren.

Daneben müssen sie einen Überblick über den Umsatz vorlegen, der für die Indikationen erwartet wird, für die das Arzneimittel zugelassen wurde.

### Bewertungsschritte und -verfahren

Die Bewertung der CT bildet die Entscheidungsgrundlage zur Festsetzung der Kostenerstattung innerhalb der Krankenversicherung und des Preises für das jeweilige Arzneimittel. Die HAS nutzt ein Bewertungs- und Klassifikationssystem, das den „Service Médical Rendu“ (SMR) (Medizinischer Nutzen) zugrunde legt. Die Skala des SMR reicht von wesentlich oder erheblich, zu übermäßig und gering bis insuffizient. Der SMR eines Arzneimittels wird alle vier Jahre neu ermittelt. Die Re-Evaluierung kann in einer Änderung der Erstattungsrate bzw. der Patientenzuzahlungsrate resultieren. Die Einstufung des SMR legt zusammen mit dem Schweregrad der Erkrankung den Anteil der öffentlichen Kostenübernahme und damit die erforderliche Zuzahlung durch Patienten fest. Ein Arzneimittel mit einem SMR IV (s. Tabelle 1.1) zur Behandlung einer Bagatellerkrankung wird z.B. nicht erstattet.

**Tabelle 1.1 Erstattungskategorien und -raten in Frankreich**

	Erstattungskategorie nach klinischem Nutzen	Erstattungsrate bei schweren Erkrankungen	Erstattungsrate bei „nichtsicheren“ Erkrankungen
SMR I	wichtig	65%	35%
SMR II	moderat	35%	35%
SMR III	schwach	35%	35%
SMR IV	ungenügend	nicht gelistet	nicht gelistet

Quelle: (nach PPRI, 2007, 44)

Ausgenommen von dieser Kategorisierung sind Arzneimittel für schwere, chronische Erkrankungen wie Krebs, die zu 100 % erstattet werden. Diese Arzneimittel stehen auf einer speziellen Liste, die durch den Gesundheitsminister bewilligt wird (PPRI, 2007, 44).

Die Kriterien zur Festlegung des SMR sind

- Wirksamkeit („efficacy“)/Toxizität
- existierende Behandlungsalternativen und der
- Platz in der Behandlungsstrategie (Erst-Linien-Therapie, Zweit-Linien-Therapie etc.).

Aus der Praxis der Kommission hat sich das zusätzliche Bewertungskriterium „Interesse für die öffentliche Gesundheit“ entwickelt, das

- die Schwere der Erkrankung,
- das Ausmaß des Effekts bzw. die Größe des positiven Unterschieds,
- die Wirksamkeit („effectiveness“) und das Nebenwirkungsprofil,
- die Auswirkung auf das Gesundheitssystem als Ganzes und
- die Auswirkungen auf die Gesundheit der Bevölkerung (Schließt die Arzneimitteltherapie eine Bedarfslücke? Gibt es ein verlässliches Kriterium durch das eine Zielpopulation definiert werden kann?)

berücksichtigt.

Das Comité Economique des Produits de Santé, angesiedelt im Wirtschaftsministerium, orientiert sich in den Preisverhandlungen an den Verbesserungen des medizinischen Nutzens (Amélioration du Service Médical Rendu, ASMR), die durch die CT ermittelt wurden. Ausschlaggebend bei der Bewertung ist die Bedeutung des neuen Arzneimittels in der bisherigen therapeutischen Strategie. Diese Verbesserungen werden auf einer Skala von eins bis fünf eingeordnet (Zentner et al., 2005, 45):

**Tabelle 1.2      Niveaustufen der Verbesserung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln (ASMR)**

I	II	III	IV	V
Wesentlicher therapeutischer Fortschritt	Wichtige Verbesserung i. S. von Wirksamkeit (efficacy), oder weniger Nebenwirkungen	Bedeutende Verbesserung	Unwesentliche Verbesserung, aber geringere Behandlungskosten	keine Verbesserung, aber weniger Kosten

Quelle: nach Zentner et al., 2005

### Preisfestlegung

Der Rahmenvertrag zwischen CEPS und der pharmazeutischen Industrie garantiert für Arzneimittel mit einem ASMR I bis III für die ersten fünf Jahre ab dem Zeitpunkt ihrer Zulassung zum Erstattungskatalog einen stabilen Preis. Das Unternehmen schlägt in diesem Fall dem CEPS einen Preis vor, der sich an den in den Arzneimittelmärkten Deutschlands, Spaniens, Italiens und Großbritanniens geltenden Preisen orientieren muss. Preisänderungen in den vier Referenzländern führen zu Anpassungen der Arzneimittelpreise in Frankreich. Das CEPS hat 15 Tage Zeit, um gegen den vom Hersteller vorgeschlagenen Preis Einspruch zu erheben.

Für Arzneimittel, die an Kindern nach einem mit der Zulassungsbehörde abgestimmten Prüfplan getestet wurden, verlängert sich die Preisstabilität um ein zusätzliches Jahr. Die Garantie der Preisstabilität kann für Arzneimittel nach Indikationserweiterung mit einem ASMR I bis III verlängert werden. Für Arzneimittel mit einer Indikationserweiterung mit einem ASMR IV und V bzw. einer temporären Zulassung kann sich die Dauer der Garantie hingegen verkürzen (Accord Cadre 2003 bis 2006) (CEPS, 2003). Durch die Indikationserweiterung wird ein größeres Volumen umgesetzt, das durch eine entsprechende Preisanpassung ausgeglichen wird. Dabei kann ein therapeutischer Zugewinn eine Verlängerung rechtfertigen.

**Tabelle 1.3 Preissetzungsverfahren in den unterschiedlichen Arzneimittelkategorien**

Verfahren	Kategorie des Arzneimittels	Kriterium
Preisregistrierung durch das pharmazeutische Unternehmen mit Einspruchsmöglichkeit durch das CEPS	Innovative erstattungsfähige Arzneimittel in der ambulanten Versorgung (Arzneimittel mit einem ASMR I, II oder III, Arzneimittel für seltene Erkrankungen, für Kinder )  Arzneimittel mit einer temporären Zulassung	Kohärenz mit Preisen in anderen europäischen Ländern (Deutschland, Großbritannien, Italien, Spanien)
Preisfestlegung durch das CEPS	Erstattungsfähige Arzneimittel mit wenig oder keinem therapeutischen Zusatznutzen (ASMR IV, V)	Geschätzte Nachfrage  Preise von Vergleichsprodukten
Keine Preisregulierung	Nicht-erstattungsfähige Arzneimittel in der ambulanten Versorgung	

Quelle: Grandfils, 2008, S. 8.

### Preis-Volumen-Abkommen

Das CEPS und die Industrie schließen nach Vereinbarung des Preises zusätzlich Preis-Volumen-Abkommen. Diese Abkommen kontrollieren den Umsatz der Industrie anhand des Verkaufsvolumens, der Kosten der täglichen Arzneimitteldosen oder der Dosierung. In diesen Vereinbarungen definieren CEPS und das jeweilige Unternehmen den Umfang der Rückzahlungen, die das Unternehmen an die Zentrale Agentur der Sozialversicherungsorganisationen leisten muss, wenn die erwarteten Volumina überschritten wurden. Die Rückzahlungen werden u.a. auf Ebene der Produkte und auf Ebene der therapeutischen Klassen errechnet. Arzneimittel mit einem ASMR I bis III fallen in den ersten zwei Jahren nach ihrer Marktzulassung nicht unter die Rabattregelung. Der Regelung liegt die Annahme zugrunde, dass ein Produkt nur in den ersten ein bis zwei Jahren nach Marktzulassung eine Innovation darstellt.

## Belgien

In Belgien unterliegen alle verschreibungspflichtigen Arzneimittel Preiskontrollen. Die Anträge zur Erstattungsfähigkeit werden beim Wirtschaftsministerium eingereicht, die dort von der Commission des Prix des Spécialités Pharmaceutiques bearbeitet werden. Das Wirtschaftsministerium setzt einen Höchstpreis fest, auf den sich die späteren Erstattungsverhandlungen zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und der zuständigen Institution beziehen. Dieser Höchstpreis wird auf Basis eines Vergleichs mit Ex-factory-Preisen in anderen europäischen Staaten, auf Basis der Preise ähnlicher Produkte in Belgien, auf Basis der Personal-, Verwaltungs- und indirekten Kosten des Herstellers sowie auf Basis seiner Forschungs- und Entwicklungskosten festgelegt.

Das Entscheidungsverfahren zur Erstattungsfähigkeit wird von der Commission de Remboursement des Médicaments (CRM) des Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité gehandhabt. Der Erstattungspreis patentierter Arzneimittel richtet sich nach dem zusätzlichen therapeutischen Nutzen, den die CRM feststellt, er darf den vom Wirtschaftsministerium festgelegten Höchstpreis aber nicht überschreiten. In Belgien gibt es zwei Klassen von Arzneimitteln. In der ersten Klasse werden Arzneimittel mit einem therapeutischen Zusatznutzen gelistet, in der zweiten Klasse Arzneimittel ohne Zusatznutzen. Die Preise der Arzneimittel in der ersten Klasse können höher sein als die Preise ähnlicher schon zugelassener Produkte, wenn ein nachgewiesener therapeutischer Zusatznutzen besteht.

Der Hersteller schlägt einen Erstattungspreis vor, der von der CRM nach folgenden Kriterien beurteilt wird:

1. therapeutischer Wert des Arzneimittels,
2. der durch das Wirtschaftsministerium festgelegte Höchstpreis,
3. der durch den Hersteller vorgeschlagene Erstattungspreis,

4. die Bedeutung des Arzneimittels für den therapeutischen und sozialen Bedarf in der medizinischen Praxis,
5. Auswirkungen auf das Budget und
6. die Kosten-Effektivität.

Hersteller sind verpflichtet, pharmakoökonomische Studien einzureichen, um die Höhe des Premiumpreises zu rechtfertigen. Laut offizieller Leitlinien sollen Hersteller die Gesamtkosten, Wirksamkeit, Kosten-Effektivitätsverhältnisse und die Zielpopulation in der Bewertung ihres Arzneimittels berücksichtigen.

Die Entscheidung zur Erstattungsfähigkeit wird vom Sozialministerium getroffen, das auch die Erstattungskategorien für jedes Arzneimittel festlegt, um die Höhe der Zuzahlung festzusetzen. Das Erstattungsniveau kann von 30 % für therapeutische Gruppen wie Spasmolytika, Arzneimittel gegen Migräne oder orale Verhütungsmittel bis 100 % für lebensrettende Arzneimittel liegen. Glivec® z.B. wird als ein Arzneimittel für seltene Erkrankungen in Belgien zum vom Wirtschaftsministerium festgelegten Höchstpreis zu 100 % erstattet (Commission de Remboursement des Médicaments, 2009). Bei einer Indikationserweiterung findet eine Neubewertung der Erstattungsentscheidung statt, die zu einer Veränderung des Erstattungspreises innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung führen kann.

Die Erfahrung zeigt, dass die Einteilung in die 1. Klasse, die verbunden ist mit der Setzung von Premiumpreisen, oft mit hoher Unsicherheit hinsichtlich des therapeutischen Nutzen verbunden ist. In solchen Fällen wird eine vorläufige Preis- und Erstattungsentscheidung getroffen, die für einen Zeitraum zwischen 18 und 36 Monaten gilt. Nach der Einteilung in die 1. Klasse nach Bewertung durch das CRM auf Grundlage der Kriterien Wirksamkeit („efficacy“), Sicherheit, Anwendungsfreundlichkeit,

Anwendbarkeit und Wirksamkeit in der Alltagsanwendung, listet die CRM die noch fehlenden Faktoren der Entscheidung auf. In den meisten Fällen betreffen die fehlenden Daten Angaben zur Wirksamkeit in der klinischen Anwendung und zur Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels in der klinischen Praxis. Das pharmazeutische Unternehmen, dessen Produkt einen Premiumpreis erhält, wird aufgefordert, innerhalb einer festgelegten Frist Dokumente mit zusätzlichen Daten einzureichen. Wenn die zusätzlich eingereichten Unterlagen die Hypothesen, auf der die anfängliche Bewertung des Arzneimittels beruhen, bestätigen, werden die Entscheidungen zur Erstattungsklasse und zum Preis aufrechterhalten. Andernfalls kann die Patientengruppe, für die die Anwendung des Arzneimittels bestimmt ist, eingegrenzt, die Verordnung des Arzneimittels nur einer bestimmten Ärzteguppe gestattet oder das Arzneimittel von der Erstattungsliste genommen werden.

### **1.3 Nationale Probleme und Lösungsstrategien**

#### **Innovationsgrad und Höchstbetrag**

In allen Ländern und Gesundheitssystemen gleichartig ist das Problem zu lösen, dass zum Zeitpunkt der Zulassung ein Nutzen eines Arzneimittels nur bedingt erkennbar ist. Davon ausgenommen sind Wirkstoffe, bei denen ein therapeutischer Fortschritt schon unstrittig im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus und aufgrund der Zulassungsstudien erkennbar zu sein scheint. Typischerweise geht diese Unsicherheit zum einen auf Defizite beim Design der klinischen Studien zurück, wie z.B. der Definition patientenrelevanter Endpunkte, und zum anderen auf die grundsätzlichen Unterschiede, die zwischen den Bedingungen klinischer Studien und den späteren Verordnungen unter alltäglichen Gegebenheiten auftreten. Es besteht somit zum Zulassungszeitpunkt die Gefahr, dass die klinischen Studien den Zusatznutzen, weil er sich noch nicht in vollem Umfang nachweisen lässt, unterschätzen oder wegen noch unbekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen überschätzen. Das IQWiG kann die

zumeist aufwendigen Kosten-Nutzen-Bewertungen, die dem G-BA hier als Entscheidungsgrundlage dienen sollen, nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin in der Regel nicht hinreichend zeitnah erstellen. Dabei gilt es auch zu berücksichtigen, dass in Deutschland im Durchschnitt der letzten 15 Jahre jährlich ca. 30 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen auf den Markt gelangten.

Der Höchstbetrag, den der Spitzenverband Bund der Krankenkassen für bestimmte patentgeschützte Arzneimittel festsetzen soll, basiert auf einer Bewertung seiner Nutzen und Kosten durch das IQWiG. Dieses Institut kann gemäß § 35b Abs. 1 SGB V im Auftrag des G-BA Bewertungen von Nutzen und Kosten „für jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen sowie für andere Arzneimittel, die von Bedeutung sind“ vornehmen. Allerdings liegt für Arzneimittel, die einen solchen Höchstbetrag zugesprochen bekommen, nach den klinischen Studien noch keine erwiesene Kosteneffektivität vor.

Vor der Einführung dieser Höchstbetragsregelung bot die frühere Arzneimittelregulierung im Rahmen der GKV nur die Alternativen, ein neu zugelassenes, patentgeschütztes Arzneimittel entweder in eine Festbetragsgruppe einzuordnen oder den vom Hersteller gewünschten bzw. geforderten Preis zu erstatten. Die Höchstbetragsregelung erweitert daher die Erstattungsoptionen durch die GKV und sollte daher bei allen Vorschlägen zur Intervention bei der Preisfestlegung auch erhalten bleiben. Ähnlich wie bei den Festbeträgen, die ebenfalls keine Preisfixierung, sondern eine Begrenzung der Erstattung darstellen, besteht für die Hersteller in rechtlicher Hinsicht allerdings kein Zwang, ihre Preise für neu zugelassene Arzneimittel den Höchstbeträgen anzupassen bzw. auf diese Höhe abzusenken. Bei Abweichungen zwischen dem vom Hersteller geforderten Preis und dem Höchstbetrag müssen die Patienten, die diese Arzneimittel erhalten möchten und u.U. auch dringend benötigen, den Differenzbetrag übernehmen. In solchen Fällen können immer dann relevante Probleme auftreten, wenn im Unterschied zu den Festbeträgen bei den Höchstbe-

trags-Arzneimitteln („Solisten mit einem möglichen Zusatznutzen“) keine therapeutisch gleichwertigen Behandlungsalternativen existieren. Es sollte daher geprüft werden, ob Rabattverträge oder andere vertragliche Regelungen dieses Problem zumindest teilweise lösen können.

Wichtig ist es also grundsätzlich bei allen Arzneimitteln, die in den GKV-Markt kommen, Hinweise auf einen möglichen Nutzen und daran anknüpfend eine erste, wenn auch approximative Kosten-Nutzen-Relation vornehmen zu können. Das wesentliche Problem stellen in diesem Zusammenhang Arzneimittel mit einem unsicheren therapeutischen Nutzen dar. Diese Gruppe ist der Regelfall – denn zum Zulassungszeitpunkt liegen noch keine ausreichenden Daten über den Nutzen und damit für eine Nutzen-Kosten-Bewertung von patentgeschützten Arzneimitteln als Grundlage für eine allgemeingültige Festsetzung der Erstattung durch die GKV vor. Die klinischen Studien machen vor allem Aussagen über die Wirksamkeit (efficacy), nicht aber über den Nutzen (effectiveness). Diese Ausgangssituation lässt zwei Lösungswege zu: Der eine besteht darin, das Medikament erst nach einer validen Nutzen-Kosten-Bewertung in die Erstattung aufzunehmen, was einer „echten“ „vierten Hürde“ in Form einer GKV-weiten Positivliste entspräche. Dieses Verfahren kann aber unter Umständen zu einer Verzögerung der Einführung einer therapeutischen Option zuungunsten der Patientinnen und Patienten führen. Der zweite besteht darin, dass die GKV wie bisher ab der Zulassung den vom Hersteller geforderten Preis zahlt. Dies allerdings nur im Rahmen eines klaren Prozederes, der als iterativer Prozess organisiert werden kann: Bis zur endgültigen und auf der Basis von validen Daten durchzuführenden Kosten-Nutzen-Bewertung wird im Rahmen einer „Schnellbewertung“ und eines wahrscheinlichen Zusatznutzens ein Höchst- bzw. Erstattungsbetrag festgelegt, der für die anschließende systematische und klar geregelte Anwendung des Arzneimittels innerhalb einer methodisch abgesicherten Versorgungsforschung auch von der GKV übernommen wird. Der Zeitraum bis zur endgültigen Bewertung des Arzneimittels bedarf ab dem Zulassungszeitpunkt einer zeitlichen Begrenzung. Dem Unterneh-

men fällt dann die Aufgabe zu, im Laufe des Monitorings der Anwendung innerhalb dieses Zeitraumes den therapeutischen Zusatznutzen seines Medikamentes nachzuweisen. Gelingt dies nicht, tritt an die Stelle des vorläufigen Höchstbetrages eine Erstattung, die sich an ähnlich wirksamen Medikamenten orientiert, d.h. in der Regel ein Festbetrag. Ein solches iteratives Vorgehen dient ebenso der Transparenz der Anwendung für die GKV und der Planungssicherheit des pharmazeutischen Unternehmens. Im Rahmen dieser Evaluierung könnte auch der Fall eintreten, dass der therapeutische Zusatznutzen höher ausfällt, als zum Zeitpunkt der Zulassung erwartet, was einen höheren Erstattungsbetrag rechtfertigt. Mit der Versorgungsforschung sollte ein Institut beauftragt werden, das unabhängig von den finanziellen Interessen der pharmazeutischen Hersteller einerseits und von den fiskalischen Belangen der Krankenkassen andererseits die Durchführung der notwendigen Studien planen und durchführen sowie die Ergebnisse evaluieren kann. In diesem Zusammenhang könnte das IQWiG mit dieser zusätzlichen Aufgabe betraut werden.

Im Koalitionsvertrag der neuen Regierung wird die hier erwähnte Versorgungsforschung im Übrigen explizit unter dem Titel „Mehr Forschung in der Versorgung“ genannt: „Die Gesundheitsforschung trägt dazu bei, mit Innovationen die Lebensqualität von Menschen aller Lebenslagen zu erhöhen und gleichzeitig die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems zu sichern. Erkenntnisse über das Versorgungsgeschehen unter Alltagsbedingungen sind dabei besonders wichtig, damit die Qualität und Effizienz der Gesundheitsversorgung bei begrenzten Ressourcen weiter steigt. Daher werden wir die Versorgungsforschung systematisch ausbauen.“ (CDU, CSU, FDP, 2009, S. 92).

### **Das Horizon Scanning-System**

Einen besonderen Stellenwert bekommt in diesem Zusammenhang die Entwicklung eines nationalen Scanningsystems für die frühe Identifizierung und Evaluierung neuer Arzneimitteltherapien, eines „Schnellbewer-

tungssystems“, das eine vorläufige Bewertung von Arzneimitteln ermöglicht, bevor sie in die Routinebehandlung eingeführt werden. In einer Evaluation von bestehenden Horizon Scanning-Systemen (HSS) in Europa durch Murphy et al. (2007) wurden folgende wichtigste Charakteristika eines Horizon Scanning-System formuliert: „Ein System,

- das Innovationen im Bereich der Gesundheits-Technologie identifiziert, die voraussichtlich signifikante Auswirkungen haben,
- das Informationen rechtzeitig verbreitet, die für den Bedarf des Kunden relevant sind, um Entscheidungsfindungen zu ermöglichen (wie z.B. Ressourcen-Allokation),
- das die Rezeption erleichtert und
- das weitere Forschungsbedarfe ermittelt.“ (Murphy et al., 2007, S. 324, eigene Übersetzung)

Fünf wichtige Kriterien, die ein HSS erfüllen sollte, sind ebenfalls identifiziert worden:

- Relevanz für den Nutzer der Information
- Industrie-Unabhängigkeit
- ausreichende Finanzierungsbasis und Personal um die Ziele der HSS zu erreichen
- klare Informationswege zu Entscheidungsträgern
- Definition der Endverbraucher (nach Murphy et al., 2007, S. 324, eigene Übersetzung).

Horizon-Scanning-Systeme zur Früherkennung und Bewertung von neuen medikamentösen Therapiekonzepten sind in Großbritannien, Norwegen, Schweden, Belgien, Kanada und Australien bereits eingeführt worden und bei den dortigen HTA-Organisationen angesiedelt. In Österreich

wurde 2007 vom Ludwig Boltzmann Institut, der österreichischen HTA-Organisation (Health-Technology-Assessment~), ein Pilotprojekt zu HSS in der Onkologie durchgeführt (Geiger-Gritsch, 2008). Im Fokus solcher „Frühwarnsysteme“ stehen neue Technologien bzw. neue Anwendungsgebiete bestehender Technologien, die einer raschen Neubewertung bezüglich ihrer sozialen und ökonomischen Auswirkungen unterzogen werden sollen oder die Änderungen in den klinischen Empfehlungen und Leitlinien nach sich ziehen. Erfahrungen aus Großbritannien zeigen, dass sich insbesondere der Kontakt mit Forschern und der Industrie, mit medizinischen Fachzeitschriften und Konferenzen, Kooperationen mit Registern und Arzneimittelinstituten, Umfragen bei Fachgesellschaften, Kliniken und persönliche Kontakte zu Spezialisten in der Sondierung neuer Technologien als nützlich erweisen.

Für ein HSS ist wichtig, dass ein Filter eingebaut wird, der die Erkennung relevanter Technologien erleichtert, und dass eine Gewichtung der einzelnen Filter vorgenommen wird. In dem österreichischen Pilotprojekt wurden nach einer systematischen Recherche von Informationsquellen (Internet, Zulassungsbehörden, medizinische Fachzeitschriften etc.) 140 potenziell neue Wirkstoffe entdeckt. Das Scanning erfasste dabei alle neuen Wirkstoffe, die sich in der klinischen Prüfung befanden. In der Onkologie gelangen viele Wirkstoffe zwar in die klinische Prüfung, letztlich ist aber der erfolgreiche Abschluss einer Phase-II-Studie, die zu einer Phase III Studie führt, entscheidend, weil dadurch die Wahrscheinlichkeit steigt, dass der Wirkstoff in die klinische Anwendung gelangt.

In der Beobachtung des Horizontes sind also nur Wirkstoffe relevant,

- die eine Phase-II-Studie erfolgreich durchlaufen haben,
- die in einer Phase-III-Studien getestet werden oder
- das Zulassungsverfahren durchlaufen,

- die zum beschleunigten Zulassungsverfahren durch die FDA zugelassen wurden oder
- den Orphan drug-Status durch die EMEA/FDA erhalten haben.

Andere Einschlusskriterien sind:

- das Interesse der Medien, Patienten und Öffentlichkeit,
- Wirkstoffe zur Behandlung einer seltenen Erkrankung,
- eine große Patientenpopulation,
- ein potentiell großer klinischer Zusatznutzen,
- die schnelle Verbreitung nach der Marktzulassung,
- bedeutende Unsicherheit bezogen auf den Nutzen und die Risiken,
- der innovative Ansatz zur Heilung bzw. Linderung einer Erkrankung oder
- ein mögliches Kostenproblem (vgl. Perleth, 2003).

Die Durchführung von Horizon Scanning lohnt erst zwei bis drei Jahre vor der Markteinführung neuer Technologien, um zu vermeiden, dass eine Technologie bewertet wird, die nicht weiter entwickelt wird. Nach den britischen Erfahrungen kann eine realistische Einschätzung, welche Technologien bis in die Anwendung gelangen, von Experten aus Forschung, Industrie oder Fachgesellschaften eingeholt werden („Clearing House“).

Eine frühere Bewertung wird immer erschwert sein durch die fehlende Evidenz und den begrenzten Zugang zu Informationen. Daten, mit denen die ökonomischen Auswirkungen auf Krankenhausbudgets und das Budget der Krankenkassen berechnet werden könnten, fehlen. In diesem frühen Stadium stünden nur Daten der pharmazeutischen Industrie zur

Verfügung. Deshalb muss zwar die Einbeziehung der pharmazeutischen Industrie bedacht werden, die „Schnellbewertung“ darf jedoch nicht als Nutzendossier missverstanden werden, das allein vom jeweiligen pharmazeutischen Hersteller als Basis für eine Verhandlung mit den Krankenkassen erarbeitet werden darf.

### **Und die Koalitionsvorschläge?**

Es ist ohne Zweifel schon jetzt und noch mehr für die Zukunft erkennbar, dass der GKV-Arzneimittelmarkt für alle Beteiligten planbar und transparent reguliert werden muss. Diese Regulierung muss der Strategie folgen, dort, wo es möglich ist, eine möglichst preisgünstige Arzneimittelversorgung anzubieten, um dort, wo es notwendig ist, auch einen „Headroom for Innovation“ garantieren zu können. In diesem Zusammenhang sind Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertungen grundsätzlich unverzichtbar. Die derzeitigen Vorschläge der CDU/CSU/FDP-Koalition weichen aber von dieser Forderung genau bei solchen Arzneimittelgruppen ab, die schon jetzt die wesentliche finanzielle Belastung für die GKV ausmachen: nämlich in den Gruppen der unterschiedlichen „Spezialpräparate“ (z.B. Immuntherapeutika, Biologicals, Tyrosinkinasehemmer u.a.) in Indikationsbereichen wie Rheumatoide Arthritis, Onkologie oder Multiple Sklerose. Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertungen lassen sich in diesen Bereichen weder durch Rabattverträge substituieren noch „wegkaufen“. Vielmehr sind prozeduralisierte Verfahren erforderlich („iteratives Prozedere“), die sowohl für Hersteller wie für Kassen Planbarkeit und Transparenz anbieten. Im Rahmen einer „Schnellbewertung“, die sich an internationalen Vorbildern orientiert, kann eine vorläufige Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung vorgenommen werden, die als Basis für die Anwendung nach der Zulassung und für erste Verhandlungen herangezogen wird. Ziel muss es sein, vom ersten Tag nach der Zulassung im Rahmen von gut geplanten und methodisch anspruchsvollen Versorgungsforschungsstudien ein Monitoring der Anwendung der neuen Arzneimittel vorzunehmen, um nach einem vorher festgelegten Zeitraum (z.B. drei bis fünf Jahre) eine

Überprüfung der vorläufigen Bewertung vornehmen zu können – entweder zugunsten des Herstellers, dann bleibt der ursprüngliche Preis erhalten, allerdings unter Berücksichtigung eines Preis-Volumen-Abkommens wie in Frankreich. Denkbar ist in diesem Zusammenhang sogar eine Preiserhöhung, wenn auf Grund der Ergebnisse aus der Versorgungsforschung ein höherer Nutzen als zunächst angenommen, resultiert (z.B. ein großes Substitutionspotenzial der stationären Behandlungen). Die Versorgungsforschung kann aber auch zuungunsten des Herstellers ausfallen, wenn der versprochene und im Preis schon berücksichtigte Zusatznutzen für sein Mittel nicht nachgewiesen werden konnte. In diesem Fall wird der Preis auf den eines vergleichbaren Mittels, u.U. eines Generikums, gesenkt, der überzahlte Betrag aus der Phase der Versorgungsforschung muss bei einem solchen negativen Ergebnis zurückbezahlt werden. Und um die GKV vor einer Folge einer möglichen Insolvenz eines solchen Herstellers zu schützen, sollte ein „Risikopool“ der pharmazeutischen Industrie eingerichtet werden, mit dem die GKV entschädigt werden kann.

Insgesamt zeigt dieses Verfahren, dass die Vorstellungen des jetzigen Koalitionsentwurfs, man könnte ohne ein Prozedere, in dem einer herstellerunabhängige Schnellbewertung eine Approximation des Nutzens und eines daraus ableitbaren Preises folgt, eine Verhandlung der Kassen mit den Herstellern als Lösungsstrategie anbieten, völlig unrealistisch ist. Insofern kann auch die schwer nachvollziehbare Zustimmung des Spitzenverbandes Bund der gesetzlichen Krankenkassen nur den eher konservativen Kostendämpfungsmaßnahmen wie Erhöhung des Herstellerrabatts auf die Herstellerabgabepreise für patentgeschützte Arzneimittel und dem Preismoratorium gelten als der „verkorksten“ Regelung für den regulatorischen Umgang mit neuen Arzneimitteln, insbesondere mit den Solisten. Daher hat die Vorstandsvorsitzende der BARMER GEK, Birgit Fischer, als einzige Kassenvertreterin auch richtig angemerkt, dass der vorliegende Entwurf nicht weit genug „springt“. Theoretisch haben die Hersteller nämlich den Freiraum, ihre neuen Arzneimittel 15 Monate zu dem von ihnen festgelegten und gewünschten Preis zu vermarkten, bis in einem

Schiedsamtungsverfahren ein Höchstbetrag festgelegt wird. Und wenn sich der Hersteller gar mit den Kassen auf einen frühen Rabattvertrag nach der Zulassung einigt – auf welcher Basis auch immer die Kassen dann verhandeln wollen –, kann die Kosten-Nutzen-Bewertung ganz entfallen. Und wenn die Kassen meinen, mit ihrem EVITA-Konzept, einem untauglichen Konkurrenzversuch zum IQWiG, eine vernünftige Basis für eine Verhandlung erreichen zu können, dann sollten sie auch diese Strategie „begraben“: Die internationalen Erfahrungen zeigen, dass eine zentrale Institution wie das IQWiG die richtige Stelle ist, um neue Anforderungen in der Regulation des Arzneimittelmarktes umzusetzen, z.B. im Rahmen des Horizon Scanning-Systems. Die Kassen sollten sich daher möglichst rasch dafür einsetzen, das IQWiG als die zentrale Institution zur Bewertung von Arzneimitteln, ob im Rahmen der Schnellbewertung, der Nutzen- und der Kosten-Nutzen-Bewertung, zu stärken und auszubauen. Parallelstrukturen schwächen die GKV-Position eher wegen des ständigen Abstimmungsbedarfs und nutzen somit den zu regulierenden Kräften.

Richtig war es von Gesundheitsminister Dr. Philipp Rösler, die Pharmaindustrie in den Focus der ersten Interventionen bei den Ausgaben zu stellen, es wäre aber ein falsches Signal, die vorgeschlagenen strukturellen Konzepte als eine tragfähige Lösung für Zukunft zu betrachten. Das Gegenteil ist der Fall und die heutigen Versäumnisse werden uns morgen bald wieder einholen!

Die Qualität der medizinischen Versorgung ist durch die Trias Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität gekennzeichnet. In diesem Jahr haben wir als Schwerpunkt die onkologische Versorgung in den Mittelpunkt gestellt, weil diese im besonderen Maße neben der Behandlung von Multipler Sklerose (MS) und Rheumatorider Arthritis ein Beispiel für die Anwendung immer teurer werdender Arzneimittel darstellt, die als „Solisten“ von der im § 31 des 5. Sozialgesetzbuchs (SGB V) gesetzlich verankerten Kosten-Nutzen-Bewertung nicht unmittelbar betroffen sind. Die großen for-

schenden pharmazeutischen Unternehmen sehen aber mit Recht in der Behandlung onkologischer Erkrankungen einen Zukunftsmarkt. Der demographische Wandel hin zu einem wachsenden Anteil älterer Menschen hat auch einen Einfluss auf eine ansteigende Prävalenz von verschiedenen Krebserkrankungen, für die eine ambulante Versorgung mit Arzneimitteln notwendig wird. Um diese Zukunftsaufgabe zu lösen, benötigen gesetzliche Krankenkassen schon heute Analysen über den derzeitigen Markt, um Abschätzungen über die zukünftigen Entwicklungen ableiten zu können. Die Auswertungen der entsprechenden Rezepte, die zu Lasten der BARMER GEK ausgestellt wurden, lassen solche Abschätzungen zu. Die Gmünder ErsatzKasse (GEK) hat vor Jahren erfolgreich mit dieser Art Versorgungsforschung in der Arzneimittelversorgung begonnen, nach der Vereinigung der BARMER mit der GEK am 1. Januar 2010 wird dieser Weg in der erprobten und bewährten Weise fortgesetzt. Der zum 10. Mal erscheinende Arzneimittel-Report ist somit die erste Publikation, in die sowohl Daten der früheren BARMER als auch der GEK eingehen. Die Umsetzung dieses Auftrags der BARMER GEK an unsere Arbeitsgruppe Arzneimittelversorgungsforschung im Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen wäre nicht möglich ohne die Hilfe vieler Kolleginnen und Kollegen: Wir möchten daher Frau Fritsch, Frau Dr. Gerdau-Heitmann, Frau Höfel, Frau Kretschmer, Frau Stahn, Frau Tamminga sowie Herrn Hemmer, Herrn Dr. Hoffmann, Herrn Dr. Giersiepen, Herrn Lüninghake, Herrn Schalauka und Herrn Windt für die Mitarbeit an verschiedenen Stellen danken. Als externe Experten haben Herr PD Dr. Hartmann, Chefapotheker der Apotheke des Klinikums Jena, Herr Dr. Sieberer, Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herr Dr. Steuber, Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum Links der Weser in Bremen und die Zentralapotheke des Klinikums Bremen Mitte mitgearbeitet – dafür möchten wir uns herzlich bedanken. Für die Bereitstellung der Daten der BARMER danken wir Herrn Dr. Tiburzy von der BARMER GEK. Bei der Datenaufbereitung konnten wir uns, wie immer, auf die Unterstützung von Herrn Seeber von

der Firma Interforum in Leipzig verlassen. Und dass der Arzneimittel-Report in der bewährten Form weiter veröffentlicht werden kann, verdanken wir der uneingeschränkten Unterstützung des Vorstands der BAR-MER GEK, Frau Fischer, Herrn Dr. Schlenker und Herrn Rothmaier. Wie in den vergangenen Jahren möchten wir den Leserinnen und Lesern mit diesem Arzneimittel-Report wiederum Einblicke in die Arzneimittelversorgung anbieten, Daten, Analysen und Kommentierungen. Wir hoffen, dass dieser Report für die notwendigen Diskussionen von Nutzen sein kann.

Bremen, im Juni 2010



Prof. Dr. Gerd Glaeske



Dr. Christel Schickanz

## **2 Ergebnisse der Arzneimittelanalysen**

### **2.1 Methodik**

Am 1. Januar 2010 fand die Fusion der Gmünder ErsatzKasse (GEK) und der BARMER zur BARMER GEK statt. Die vorliegenden Analysen basieren hauptsächlich auf den Leistungsdaten der GEK aus den Jahren 2008 und 2009, in denen die beiden Kassen noch nicht vereint waren. Einige Übersichtstabellen bauen jedoch auf den addierten Daten der beiden Kassen aus den Jahren 2008 und 2009 auf und sind entsprechend gekennzeichnet.

In den Auswertungen wurden neben den Daten zu Arzneimittelverordnungen u.a. auch Diagnosedaten niedergelassener Ärzte herangezogen.

Die Arzneiverordnungen, als wichtigste Datengrundlage unseres Reports, umfassen die in Apotheken zu Lasten der GEK abgegebenen Arzneimittel. Erstmals gibt es in diesem Report Auswertungen zu Arzneimitteln, die als Einzelrezepturen angefertigt wurden.

Bei dem verfügbaren Datenbestand handelt es sich um so genannte Sekundärdaten, Daten also, die nicht speziell für die hier vorgelegten Auswertungen erhoben wurden, sondern als Leistungsdaten zur Begründung der Abrechnung dienen. Die im Januar 2008 herausgegebenen GPS Leitlinien (GPS – Gute Praxis Sekundärdatenanalyse) der Arbeitsgruppe „Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten“ (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM) bilden die Basis für den Umgang mit diesen Daten und wurden bei der Auswertung berücksichtigt.

Sekundärdaten sind für bestimmte Fragestellungen nicht hinreichend aussagekräftig. Die Auswertung und die Interpretation verlangen große Sorgfalt. Für die Ziele des BARMER GEK Arzneimittel-Reports – die zeit-

nahe und verzerrungsfreie Abbildung der medizinischen Versorgungsrealität – sind sie jedoch hervorragend geeignet.

Die Daten liegen personenbezogen, aber pseudonymisiert vor, so dass zwar personenbezogene Auswertungen und die Darstellung von Behandlungsabläufen möglich sind, die Personenidentifizierung aber unterbunden ist.

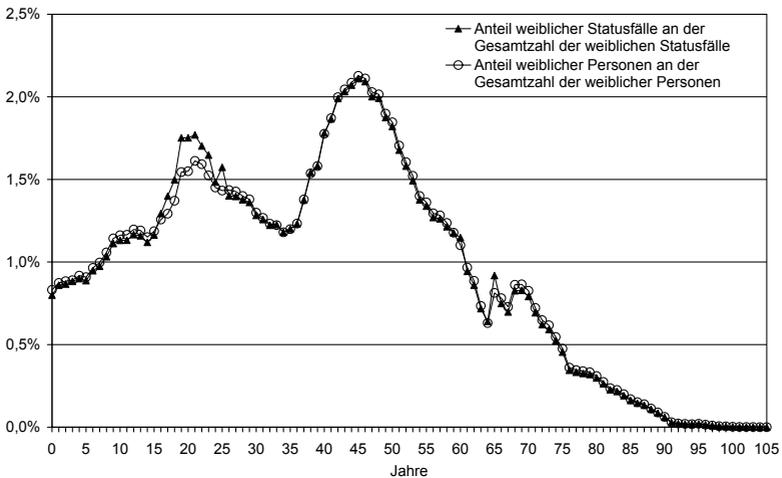
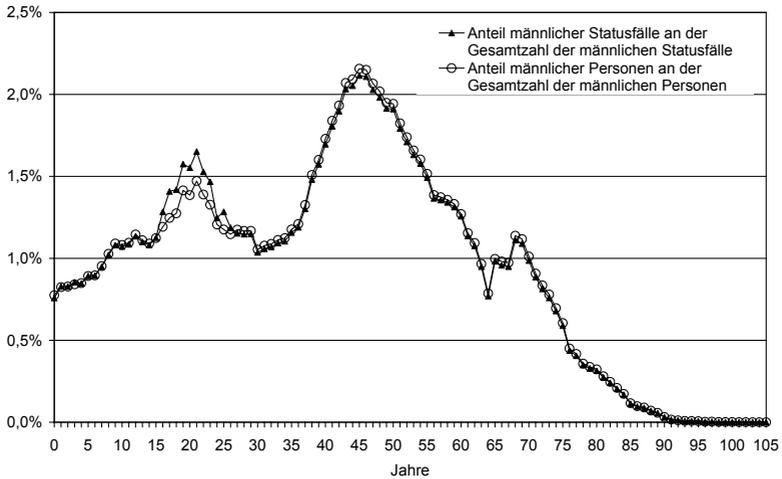
Für die Arzneimittel-Klassifikation wurde das international anerkannte ATC-System (ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Code) in der vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) geführten amtlichen Fassung für den deutschen Arzneimittelmarkt mit DDD-Angaben (DDD: Defined Daily Dose, Definierte Tagesdosis) verwendet. Durch die Anpassung an den deutschen Arzneimittelmarkt weicht diese Fassung an einigen Stellen von der WHO-Fassung ab. Für die Interpretation der vorliegenden Auswertungen ist es wichtig, daran zu erinnern, dass dem DDD-Konzept eine Dosierung zu Grunde liegt, die nicht unbedingt der therapeutisch adäquaten Dosierung entspricht, sondern als „technische Größe“ dem internationalen Vergleich von verbrauchten Arzneimittelmengen dient (WHO, 2009; Fricke et al., 2010).

Alle Leistungen und Vorgänge eines Versicherten werden über eine pseudonymisierte Versichertennummer zusammengeführt. Wenn die versicherte Person den Versichertenstatus wechselt oder aus anderen Gründen eine neue Versichertennummer zugeteilt bekommt, so ändert sich auch die Pseudo-Versichertennummer.

Zusätzlich stehen uns Personenkennciffern zur Verfügung, die es ermöglichen, verschiedene Versichertennummern einer Person in pseudonymisierter Form wieder zusammenzuführen, so dass alle Informationen aus den beschriebenen Datensätzen einer Person zugeordnet werden können. Aus technischen Gründen ist es bei einigen Analysen weiterhin erforderlich, auf die – etwas ungenauere – pseudonymisierte Versi-

chertennummer zurückzugreifen. Zur Unterscheidung haben wir im vorliegenden Text die auf Versichertennummern basierenden Angaben als „Statusfälle“ und die über die Personenkennziffer verbundenen Daten als „versicherte Personen“ oder einfach als „Versicherte“ bezeichnet.

**Abbildung 2.1.1 Vergleich des Anteils der Statusfälle und des Anteils der versicherten Personen nach Alter und Geschlecht in 2009 der GEK**



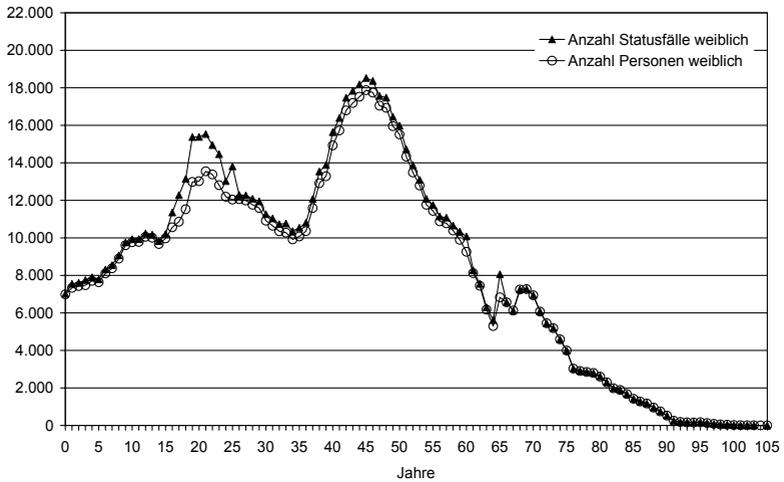
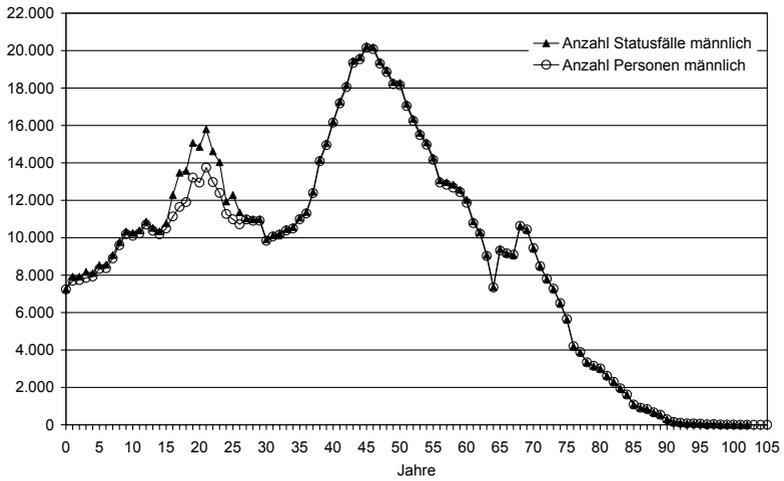
In den meisten Altersgruppen ist der Unterschied zwischen „Statusfällen“ und „versicherten Personen“ nur sehr gering bzw. gar nicht feststellbar. Lediglich bei den 17- bis 24-jährigen Männern und bei den Frauen zwischen 17 und 26 Jahren bzw. 65 Jahren liegt der Anteil der Statusfälle über dem Anteil der Versicherten (s. Abbildung 2.1.1). Solche Unterschiede werden durch häufigere Wechsel des Versichertenstatus in den jeweiligen Altersgruppen verursacht z.B. bei Übergang in die eigene Mitgliedschaft nach Abschluss der Ausbildung oder bei Übergang ins Rentenalter.

Betrachtet man zusätzlich die Anzahl der Statusfälle und der Versicherten, so fällt auf, dass Frauen über das gesamte Erwerbsalter häufigere Statuswechsel haben, die sich in einer leicht höheren Anzahl Statusfälle im Vergleich zu den Versicherten niederschlägt (s. Abbildung 2.1.2).

Berechnungen, die sich auf diese Altersgruppen beziehen, können daher je nach der verwendeten Basis – Statusfälle oder Versicherte – entsprechend (in der Regel geringfügig) unterschiedlich ausfallen.

Alter und Geschlecht gehören aber auch zu den wichtigsten Determinanten für die Inanspruchnahme von Leistungen im Gesundheitssystem und sind daher auch von großem Interesse in der Arzneimittelanwendungsforschung. Gerade auf Grund dieser alters- und geschlechtsabhängigen Unterschiede in gesundheitsrelevanten Bereichen ist es aber besonders problematisch, Auswertungen einzelner Kassen – mit ihren charakteristischen Alters- und Geschlechtsverteilungen – direkt zu vergleichen.

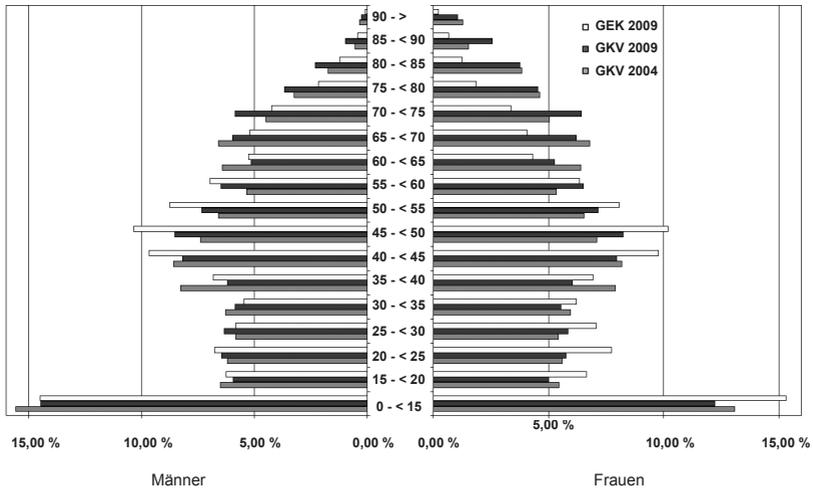
**Abbildung 2.1.2 Vergleich der Anzahl der Statusfälle und der versicherten Personen nach Alter und Geschlecht in 2009 der GEK**



Beispielsweise ist die Versichertenpopulation der GEK im Durchschnitt jünger und umfasst mehr Männer als die GKV-Gesamtpopulation (s. Abbildung 2.1.3).

Durch die Fusion der beiden Kassen zum 01. Januar 2010 hat sich das Durchschnittsalter der Versicherten erhöht und das Geschlechterverhältnis zugunsten der Frauen verschoben, wie in Tabelle 2.2.1 deutlich zu erkennen ist.

**Abbildung 2.1.3 Altersverteilung der GEK-Population 2009 und der GKV-Referenzpopulationen 2004 (KM6, Stand 10.11.2004, Referenzpopulation) und 2008 (KM6, Stand 05.09.2009)**



Um eine externe Vergleichbarkeit, insbesondere mit Auswertungen anderer Krankenversicherer oder auch einer GKV-Gesamtauswertung zu ermöglichen, wurden zahlreiche Analysen nach Altersgruppen durchgeführt und in einigen – besonders gekennzeichneten – Auswertungen das Verfahren der direkten Altersstandardisierung angewendet. Die Vergleichbarkeit von altersstandardisierten Werten ist allerdings nur gegeben, wenn in den Auswertungen, mit denen verglichen werden soll, das gleiche Al-

tersstandardisierungsverfahren mit der gleichen Referenzpopulation angewendet wurde.

Für diesen Report wurde – wie in den Vorjahren – für die Altersstandardisierung die GKV-Statistik KM 6, Stand 10.11.2004 als Referenzpopulation ausgewählt (s. Tab. 2 im Anhang). Die Daten basieren auf Angaben der einzelnen GKV-Kassen. In der Summe wird durch die KM 6-Statistik also die gesamte GKV-Versichertenpopulation am Stichtag 1. Juli 2004 abgebildet. Dies birgt darüber hinaus den Vorteil, dass unsere altersstandardisierten GEK-Auswertungen unter Einschränkungen mit Auswertungen auf Basis der Gesamt-GKV-Daten verglichen werden können, auch wenn diese nicht altersstandardisiert wurden.

Alters- und geschlechtsstandardisierte Werte sind als hochgerechnete Werte zu verstehen, die Angaben darüber machen, wie hoch der Wert (z.B. Ausgaben für Arzneimittel) wäre, wenn die Studienpopulation (hier GEK-Population) eine gleiche Alters- und Geschlechtsverteilung wie die Referenzpopulation (hier die Gesamt-GKV-Population als geschlechtsspezifische KM6-Population) hätte.

Ein weiteres, verwandtes Problem besteht beim Vergleich der Arzneimittelverordnungen für Männer und Frauen in der unterschiedlichen Altersstruktur der beiden Untergruppen. Hier wird eine interne Vergleichbarkeit erzeugt, indem beide Untergruppen mit der Gesamt-KM6-Statistik als Referenzpopulation standardisiert werden. Die so berechneten altersstandardisierten Werte sind als hochgerechnete Werte zu verstehen, die Angaben darüber machen, wie hoch der Wert (z.B. Ausgaben für Arzneimittel) wäre, wenn die Studienpopulationen (hier Männer der GEK-Population und Frauen der GEK-Population) eine gleiche Altersverteilung wie die Referenzpopulation (hier die Gesamt-GKV-Population als Summe der männlichen und der weiblichen KM6-Population) hätte. Die Alters- und Geschlechtsverteilung in der GEK und in der Referenzpopulation KM 6 im Jahr 2004 ist in Abbildung 2.1.3 vergleichend dargestellt.

## 2.2 Versichertenbezogene Steigerungen: Bis zu 14%

Der BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010 hat unterschiedliche Daten als Basis für die folgenden Analysen. Einige der Übersichtstabellen sind auf den addierten Daten aus den Jahren 2008 und 2009 der BARMER und der GEK vor der Vereinigung aufgebaut, für eine Reihe versichertenbezogener Auswertungen wurden als Basis die Daten der früheren GEK herangezogen. Dabei werden zum Teil auffällige Unterschiede in der Struktur der nun vereinigten Kassen z.B. im Hinblick auf die Verteilung von Alter und Geschlecht erkennbar. Erkennbar wird aber auch, dass die Vereinigung der beiden Kassen zur größten Einzelkasse im System der Gesetzlichen Krankenversicherung die Repräsentativität der Ergebnisse und der daraus ableitbaren Interpretationen und Aussagen stärkt – die neu entstandene Kasse BARMER GEK bildet daher eine gute Basis, die GKV-Arzneimittelversorgung in ihren Trends und Problemen noch präziser und realistischer darstellen zu können.

Die Kennzahlen der Tabelle 2.2.1 spiegeln die addierten Werte der GEK und der BARMER aus den Jahren 2008 und 2009 mit ihren Veränderungsraten wider, die Werte für die Kassen vor der Vereinigung sind im Anhang unter Tab. 14 und Tab. 15 aufgelistet. Insgesamt wurden die Kennzahlen der BARMER GEK auf der Basis von ca. 8,8 Mio. Versicherten bestimmt. Der Anteil der weiblichen Versicherten (ca. 5,2 Mio.) beträgt in der vereinigten Kasse nun 59,1%, der von männlichen Versicherten 40,9%. Pro 100 Personen wurden im Schnitt 871 Arzneimittelpackungen verordnet, allerdings mit großen geschlechtsspezifischen Unterschieden: 100 männliche Versicherte bekamen im Durchschnitt 778, 100 weibliche Versicherte 936 Packungen verordnet. Die Steigerungsraten für das Jahr 2009 liegen gegenüber dem Jahr 2008 bei rund zwei Prozent. Deutlich höher fallen die Ausgabensteigerungen aus – die Gesamtausgaben liegen im Jahre 2009 bei 3,7 Mrd. Euro. Diese Ausgaben sind im Jahre 2009 gegenüber dem Jahr 2008 um etwa 6,1% angestiegen, bei Männern mit sieben Prozent höher als bei den Frauen mit 5,5%. Pro 100 Versicher-

ten fallen Ausgaben von 42.100 Euro an, für Männer 40.000 (+6,6%), für Frauen 43.500 Euro (+5,7%). Die verordneten Mengen sind in ähnlicher Weise unterschiedlich und folgen den Kosten: Für 100 Versicherte wurden 49.000 Tagesdosierungen (DDD) verordnet, für Männer 46.800 (+5,4%), für Frauen 51.300 (+4,2%). Betrachtet man die Kennzahlen für die einzelnen Kassen (s. Tab. 14 und 15 im Anhang), so werden erhebliche Unterschiede deutlich: Während bei der BARMER alle Steigerungsraten zwischen ein und fünf Prozent liegen, sind es bei der GEK acht bis 14%, ein Hinweis darauf, dass sich z.B. das Durchschnittsalter bei der GEK (2009: 39,1 Jahre) mehr und mehr erhöht. Dadurch kommen andere Krankheitsspektren hinzu, dieses Durchschnittsalter liegt aber noch immer weit hinter dem der BARMER (45,6 Jahre). Erkennbar ist aber auch, dass die geschlechtsspezifischen Ausgaben bei den beiden Kassen deutlich unterschiedlich sind: Für 100 Frauen musste die BARMER im Jahre 2009 rund 3.200 Euro mehr ausgeben als für 100 Männer, bei der GEK war es umgekehrt: Für 100 Frauen wurden etwa 1.300 Euro weniger ausgegeben als für Männer. Ohnehin sind die Ausgaben für jeweils 100 Versicherte auffällig unterschiedlich: Bei der BARMER waren es 2009 etwa 44.800 Euro, bei der GEK mit lediglich 31.300 Euro rund 25% weniger – ein Ergebnis der unterschiedlichen Zusammensetzung der Versichertenpopulation nach Alter und Geschlecht und des sich daraus ableitenden Unterschieds in der behandelten Morbidität.

**Tabelle 2.2.1 Kennzahlen der Jahre 2008 und 2009 für die BARMER GEK-Versicherten**

	2008	2009	Änderung in %
<b>Anzahl Statusfälle</b>			
Gesamt	8.884.614	8.884.927	+0,004
Männer	3.652.024	3.665.007	+0,36
Frauen	5.232.590	5.219.920	-0,24
<b>Anzahl Personen</b>			
Gesamt	8.772.298	8.775.100	+0,03
Männer	3.602.536	3.616.774	+0,40
Frauen	5.169.762	5.158.326	-0,22
<b>Durchschnittsalter</b>			
Gesamt	42,0	42,4	
Männer	40,4	40,8	
Frauen	42,7	43,2	
<b>Verordnete Packungen</b>			
Gesamt	74.796.023,39	76.447.668,88	+2,21
Männer	27.294.924,61	28.147.819,53	+3,12
Frauen	47.501.098,78	48.299.849,35	+1,68
<b>Verordnete Packungen pro 100 Statusfälle</b>			
Gesamt	841,86	860,42	+2,20
Männer	747,39	768,02	+2,76
Frauen	907,79	925,30	+1,93
<b>Verordnete Packungen pro 100 Personen</b>			
Gesamt	852,64	871,19	+2,18
Männer	757,66	778,26	+2,72
Frauen	918,83	936,35	+1,91

**Tabelle 2.2.1 Fortsetzung**

	2008	2009	Änderung in %
Arzneimittelausgaben			
Gesamt	3.479.328.170,58	3.690.509.739,74	+6,07
Männer	1.351.233.719,75	1.446.071.080,17	+7,02
Frauen	2.128.094.450,83	2.244.438.659,57	+5,47
Arzneimittelausgaben pro 100 Statusfälle			
Gesamt	39.161,28	41.536,75	+6,07
Männer	36.999,58	39.456,16	+6,64
Frauen	40.670,00	42.997,57	+5,72
Arzneimittelausgaben pro 100 Personen			
Gesamt	39.662,68	42.056,61	+6,04
Männer	37.507,85	39.982,35	+6,60
Frauen	41.164,26	43.510,99	+5,70
Verordnete DDD			
Gesamt	4.147.382.642,85	4.341.461.491,78	+4,68
Männer	1.599.745.171,86	1.692.090.381,56	+5,77
Frauen	2.547.637.471,00	2.649.371.110,22	+3,99
Verordnete DDD pro 100 Statusfälle			
Gesamt	46.680,50	48.863,22	+4,68
Männer	43.804,34	46.168,82	+5,40
Frauen	48.687,89	50.755,01	+4,25
Verordnete DDD pro 100 Personen			
Gesamt	47.278,18	49.474,78	+4,65
Männer	44.406,08	46.784,52	+5,36
Frauen	49.279,59	51.361,06	+4,22

Erstaunlich ähnlich sind dagegen die führenden Arzneimittel in der BARMER und GEK (s. Tab.16 und 17 im Anhang), was sich dann auch in der Tabelle der addierten Werte für die BARMER GEK zeigt (s. Tabelle 2.2.2). Diese Top 20-Liste nach Umsatz listet im Übrigen ganz ähnliche Arzneimittel auf wie die Top 20-Liste der Industrieumsätze, selbst die Steigerungswerte sind vergleichbar (s. Tabelle 2.2.3):

**Tabelle 2.2.2 Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2009 (Top 20 nach Ausgaben**

Präparate-Kurzname	Ausgaben in €	Änderung zum Vorjahr in %	Rang 2009	(2008)
Humira	62.827.776,77	+25,56	1	(1)
Enbrel	54.592.106,57	+19,71	2	(2)
Rebif	44.023.324,86	+13,73	3	(3)
Copaxone	38.253.492,09	+23,73	4	(8)
Avonex	36.997.742,06	+12,00	5	(6)
Symbicort	36.084.889,70	+13,56	6	(7)
Betaferon	34.143.966,45	-2,53	7	(5)
Glivec	33.909.550,28	+16,83	8	(9)
Seroquel	33.025.264,97	+22,23	9	(11)
Omep	32.106.554,36	-12,21	10	(4)
Zyprexa	31.153.814,34	+252,09	11	(47)
Viani	30.297.316,80	+7,07	12	(10)
Lyrice	29.300.460,66	+24,35	13	(16)
Spiriva	29.052.679,25	+19,57	14	(14)
Arimidex	25.461.968,44	+9,68	15	(17)
Sifrol	25.048.289,33	+15,18	16	(19)
Clexane	24.986.641,63	+14,55	17	(18)
Inegy	23.580.854,49	-0,45	18	(15)
Remicade	22.789.613,09	+28,52	19	(22)
Keppra	21.297.228,28	+32,49	20	(27)

**Tabelle 2.2.3    Industriumsätze der führenden Arzneimittel in Deutschland**

Rang	Präparat (Wirkstoff)	Umsatz 2009 in Mio. Euro	+ / - gegenüber 2008 in Prozent
1	Humira (Adalimumab)	310	+33,3
2	Enbrel (Etanercept)	265	+29,7
3	Glivec (Imatinib)	208	+7,8
4	Symbicort ( $\beta$ -2 + Corticoid)	203	+6,8
5	Spiriva (Tiotropium)	201	+15,7
6	Rebif (Interferon $\beta$ -1a)	193	+8,0
7	Copaxone (Glatiramer)	169	+20,1
8	Viani ( $\beta$ -2 + Corticoid)	168	+1,3
9	Lyrica (Pregabalin)	158	+24,4
10	Seroquel (Quetiapin)	157	+8,9
11	Avonex (Interferon $\beta$ -1a)	150	+10,9
12	Inegy (Simvastatin + Ezetemib)	149	+0,9
13	Betaferon (Interferon $\beta$ -1b)	144	-10,7
14	Lantus (Analoginsulin)	127	+3,1
15	Sifrol (Pramipexol)	117	+1,6
16	Omeprazol	117	+0,2
17	Clexane (Enoxaparin)	116	+14,6
18	Plavix (Clopidogrel)	107	+3,1
19	Zyprexa (Olanzapin)	102	+165,9
20	Tebonin (Ginkgo)	100	+0,9
	Gesamtmarkt Industriumsatz 2009	25.165,3	+4,2
	Apothekenumsatz 2009 gesamt	ca. 38.000	
	Gesamtpackungsmarkt 2009	1,59 Mrd. Packungen	+0,7

Quelle: nach IMS, 2009

Spitzenreiter im Umsatz der pharmazeutischen Hersteller, aber auch im Bereich der BARMER GEK-Verordnungskosten, sind die beiden TNF-Antagonisten Adalimumab und Etanercept. Mit diesen beiden Wirkstoffen wird ein echter therapeutischer Fortschritt in der Behandlung der aktiven

Rheumatoiden Arthritis und des Morbus Crohn verbunden (Manger et al., 2007). Ziel ist es, die Erkrankung Rheumatoide Arthritis in eine dauerhafte Remission zu bringen. Ihre Indikation ist dann gegeben, wenn andere remissionsreduzierende Mittel nur unzureichend wirken. Nach der Richtlinie der Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (ebd.), sollen diese Mittel nur dann eingesetzt werden, wenn

- die Diagnose einer Rheumatoiden Arthritis gesichert ist,
- die aktive Erkrankung trotz mindestens zweier Basistherapien (über einen Zeitraum von sechs Monaten einzeln oder in Kombination), darunter MTX (falls nicht kontraindiziert), fortbesteht (in speziell begründeten Fällen ist allerdings auch ein früherer Einsatz möglich) und
- wenn eine kontinuierliche Betreuung (zumindest alle drei bis sechs Monate) und Dokumentation in der Regel durch einen internistischen Rheumatologen gewährleistet ist.

Schon die direkten Jahrestherapiekosten von etwa 16.000 bis 24.000 Euro machen einen sorgfältigen Umgang mit diesen Wirkstoffen erforderlich. Für diese Mittel sind auch positive Aspekte bei der Betrachtung der indirekten Kosten festgestellt worden. In einer finnischen multizentrischen Studie wurde festgestellt, dass für den Erhalt der Arbeitsfähigkeit von Patienten mit Rheumatoider Arthritis die Remission eine wesentliche Voraussetzung ist und TNF-Antagonisten in diesem Zusammenhang auch einen volkswirtschaftlich erkennbaren Nutzen haben können (Puolakka et al., 2006). Die Steigerungsraten bei den Ausgaben für die BARMER GEK sind aber beträchtlich, 25% bzw. 20% mussten im Jahre 2009 mehr ausgegeben werden als noch 2008; 63 Mio. Euro bzw. 55 Mio. Euro entfallen alleine auf diese beiden Spitzenreiter. Diese Ausgaben sind auch eine Konsequenz des nach wie vor bestehenden Privilegs der pharmazeutischen Hersteller, den Preis für ein neues patentgeschütztes Arzneimittel selber festlegen zu können. Weder Verhandlungen noch Preis-Vo-

lumen-Abkommen, die immer dann sinnvoll sind, wenn sich der Markt oder die Verordnungsdauer für einzelne Arzneimittel ausweiten, gehören in Deutschland bisher zum üblichen Repertoire der Preisfindung und Intervention auf Seiten der GKV. Die im März 2010 im Arzneimittelpaket des Bundesgesundheitsministeriums vorgeschlagenen Instrumente, um insbesondere bei den neuen patentgeschützten Solisten eine Intervention bezüglich der Preisfindung vornehmen zu können, sind nach wie vor untauglich. Wenn eine industrieunabhängige Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung nicht unmittelbar bei Markteintritt in einem geregelten Prozedere stattfindet und die vorgesehenen Rabattverhandlungen für solche neuen Mittel mehr Fragen aufwerfen als Antworten geben: Auf welcher Preisebene soll denn über Rabattverträge verhandelt werden, wenn keine „belastbaren“ Daten über den Nutzen bzw. über das „Preis-Leistungs-Verhältnis“ vorliegen? (siehe auch die ausführlich Darstellung in Kapitel 1.1).

### **Effizienzoptimierung durch Arzneimitteltherapie**

Der Tyrosinkinasehemmer Imatinib (in Glivec<sup>®</sup>, Rang 3 Tabelle 2.2.3 und Rang 8 in Tabelle 2.2.2) wird seit vielen Jahren erfolgreich als Zytostatikum eingesetzt und hat in der GKV inzwischen rund 40 % des Umsatzes aller Fertigarzneimittel in der Gruppe der Zytostatika erreicht. Auf dieses Mittel entfallen, je nach Dosierung, rund 38.000 bis 59.000 Euro Jahrestherapiekosten. Es ist indiziert bei der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie in der chronischen Phase nach dem Versagen einer Interferon-alfa-Therapie. Imatinib hat die Therapie dieser Erkrankung nachhaltig verbessert. Die vorher übliche Knochenmarktransplantation wird nur noch in Ausnahmefällen oder nach dem Versagen von Imatinib oder ähnlichen Nachfolgepräparaten angewendet. Knochenmarktransplantationen verursachen Kosten zwischen 90.000 und 100.000 Euro. Dies ist ein Hinweis darauf, dass mit diesem kostenintensiven Mittel Glivec<sup>®</sup> dennoch eine Effizienzoptimierung in der Behandlung ermöglicht wird: Es ist ein Beispiel für ein Arzneimittel, mit dem ein Substitutionseff-

fekt gegenüber der stationären Behandlung erreicht werden kann – das Sparen mit Arzneimitteln in einer sektorübergreifenden Betrachtung sollte daher in einer Kosten-Nutzen-Bewertung stärker als bislang Berücksichtigung finden. Vergleiche müssen eben nicht nur arzneimittelbezogen durchgeführt werden, sondern auch gegenüber nichtmedikamentöser Verfahren, die in einem therapeutischen Repertoire Bedeutung haben.

### **Arzneimitteltherapie oder stationäre Behandlung?**

Unter den umsatzstärksten Arzneimitteln sind mit Symbicort® und Viani® auch zwei Mittel zur Behandlung von Asthma aufgeführt. Auch wenn diese Kombinationsprodukte grundsätzlich erst dann angewendet werden sollten, wenn das fixe Dosierungsschema der individuellen Therapienotwendigkeit entspricht, ist seit langem bekannt, dass eine ausreichende Therapiekontrolle durch Antiasthmatika mit einer reduzierten Hospitalisierungswahrscheinlichkeit einhergeht (Rowe et al., 1992). Die indikationsgerechte Anwendung von Mitteln zur Behandlung von Asthma kann also Ausgaben durch eine stationäre Behandlung vermeiden helfen. Es muss allerdings immer wieder darauf geachtet werden, dass die fixe Kombination in diesen beiden Mitteln auch tatsächlich dem Bedarf der individuellen Therapie entspricht. Daher wird auch immer empfohlen, zunächst mit den Einzelsubstanzen die zutreffende Dosierung „auszutitrieren“, um zu prüfen, ob die feste Dosierung tatsächlich dem Therapiebedarf entspricht.

### **„Sparen an Arzneimitteln“**

Auffällig gegenüber den bisher genannten rationalen und begründbaren Beispielen zum Thema „Sparen mit Arzneimitteln“ fallen allerdings bei den umsatzstärksten Mitteln auch Präparate auf, bei denen Zweifel an der häufigen Verordnung angebracht erscheinen: So ist die Diskussion um einen Zusatznutzen von Mitteln wie Seroquel® oder Lyrica® keineswegs abgeschlossen (Ränge 9 bzw. 13 in Tabelle 2.2.2, Ränge 10 und 9 in Tabelle 2.2.3). Es gibt erhebliche Unterschiede bei Seroquel® bezüglich der unerwünschten Wirkungen im Vergleich zu Olanzapin (siehe

Rang 11 bzw. Rang 19) oder Risperidon<sup>®</sup>, die für dieses Mittel publizierten Hinweise auf Blutbildungsstörungen sollten ernst genommen werden (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2006 bzw. 2007). Und für Lyrica<sup>®</sup> (siehe Rang 13 bzw. Rang 9) sind belegte Vorteile bisher nicht eindeutig, der Preisunterschied zu Mitteln mit Gabapentin (Tagesdosierungskosten 4,47 Euro zu 2,87 Euro (Schwabe & Paffrath, 2009)) oder zu Carbamazepin (4,47 Euro zu 0,69 Euro (Schwabe & Paffrath, 2009)) macht eine Diskussion von Effektivität und Effizienz dringend erforderlich. Beim Verordnungsumfang dieser Mittel, die der Klasse von Analogpräparaten ohne bisher klar erkennbaren Zusatznutzen angehören, ist es daher sicherlich nötig, das „Sparen an Arzneimitteln“ in den Vordergrund zu stellen. Die Zuwächse bei den genannten Mitteln sind daher „unerwünscht“, dennoch liegen sie im Jahre 2009 sämtlich bei rund 25 % gegenüber dem Vorjahr. Hier sind individuelle Arztinformationen zu ihrem Ordnungsverhalten (nach § 305 a ff) offensichtlich dringend erforderlich, um diese therapeutisch und rational kaum nachvollziehbaren Umsatzzuwächse zu bremsen. Von den 60 Mio. Euro für Seroquel<sup>®</sup> bzw. Lyrica<sup>®</sup> ließen sich mindestens 30 bis 40 Mio. Euro einsparen, wenn die Auswahl der Arzneimittel unter Aspekten belegter Effektivität und Effizienz ausgewählt würden.

### **Keine Evidenz für Zusatznutzen**

Das gleiche gilt in besonderer Weise für die Kombination von Simvastatin und Ezetrol (Inegy<sup>®</sup>, Rang 18 in Tabelle 2.2.2 und Rang 12 in Tabelle 2.2.3). Rund acht Jahre nach der Markteinführung liegen für dieses Mittel noch immer keine überzeugenden Belege für einen Zusatznutzen gegenüber Simvastatin alleine vor. Das Mittel ist in den Tagesdosierungskosten rund sieben- bis achtmal teurer, der Nutzen gegenüber Simvastatin alleine zweifelhaft (Kastelein et al., 2008). Die Ausgaben für dieses Mittel bei der BARMER GEK in Höhe von rund 24 Mio. Euro ließen sich auf etwa drei Mio. Euro senken, ohne in der Hauptindikation Qualitätseinbußen in der Therapie in Kauf nehmen zu müssen. 50 Millionen Euro Einsparpotenzial bei nur drei umsatzstarken Mitteln sollte dringend Interventionen in Gang

setzen, um über Informationen die schwer nachvollziehbaren hohen Ausgaben für diese Mittel zu reduzieren und die Kassen bzw. die Versichertenbeiträge zu entlasten.

Objektiv schwer nachzuvollziehen sind auch die Ausgabensteigerungen bei Zyprexa® um 250 %, wahrscheinlich eine Folge von Rabattverträgen: Hier werden zwar die Ausgaben auf der Basis der offiziellen Preise ausgewiesen, wie hoch letztlich die Belastung der BARMER GEK ausfällt, ist aber nicht festzustellen, weil die Konditionen der Rückvergütung aus den Rabattverträgen letztlich zwischen den Vertragspartnern Kasse und Herstellern als „Betriebsgeheimnis“ gewertet werden. Rabattverträge werden immer auch dann bevorzugt von den pharmazeutischen Herstellern angeboten, wenn das Ablaufende des Patentschutzes für die jeweilige Substanz kurz bevorsteht und Umsätze auch auf niedrigerem Niveau „gerettet“ werden sollen. Der Patentschutz für Olanzapin (in Zyprexa®) läuft im April 2011 aus, die frühzeitige Bindung in einem Rabattvertrag sichert dem Hersteller Lilly zumindest weiterhin einen Umsatz mit diesem Mittel, der aber letztlich den generischen Wettbewerb verhindert. Die Kassen sollten diese Strategie eher nicht unterstützen, sondern sich daran erinnern, dass sie über Jahre während der Patentlaufzeit erhebliche Ausgaben für diese patentgeschützten Mittel zu tragen hatten. Daher sollten solche Hersteller nicht noch mittels eines Rabattvertrags „belohnt“ werden.

Dieses atypische Neuroleptikum wird leider viel zu häufig bei älteren Menschen angewendet, bedauerlicherweise auch bei Menschen mit Demenz, bei denen die Anwendung solcher Neuroleptika zu einer Übersterblichkeit führen kann. Oftmals sind diese Neuroleptika „eine billige Substitution“ für eine mangelhafte Ausstattung von Pflegepersonal in Pflegeheimen (Majic et al., 2010). Da aber gerade bei Demenzpatienten die Risiken einer solchen Medikation seit langem bekannt sind, sollte auf diese Mittel möglichst vollständig verzichtet werden. Kritische Arzneimittel werden auch durch Rabattverträge, mit denen die Ausgaben für Kassen gesenkt werden können, nicht besser! Die Arzneimittelsicherheit darf eben nicht „auf dem Altar“ der Kostendämpfung zur Disposition gestellt werden.

Noch ein kurzer abschließender Hinweis zu der Auflistung der Mittel mit den höchsten Industrieumsätzen (s. Tabelle 2.2.3): Das Gingko-Extrakt Tebonin® rangiert zur allgemeinen Überraschung und Verwunderung an 20. Stelle. Tebonin® kann zwar noch immer als Antidementivum verordnet werden, es liegt für diese Anwendung aber keine konsistente und überzeugende Evidenz bei Patientinnen und Patienten mit Demenz oder kognitiven Störungen vor (DeKosky et al., 2008). Daher gilt für dieses Produkt die Strategie, an Arzneimitteln zu sparen, solche Mittel mit zweifelhafter Wirksamkeit sollten möglichst gar nicht mehr verordnet werden.

Betrachtet man die führenden Arzneimittel bei der BARMER GEK nach der Anzahl der Verordnungen (die kassenspezifischen Listen finden sich unter Tab. 18 und 19 im Anhang) und nach Verordnungsmengen in DDD (die kassenspezifischen Listen finden sich unter Tab. 20 und 22 im Anhang), so werden vor allem Arzneimittel genannt, die als Generika verfügbar sind und wahrscheinlich im Rahmen von Rabattverträgen angewendet werden. Auffällig ist jedoch in beiden Übersichten die Nennung von Pantozol® – „eingerahmt“ von Generika, deren vorrangige Verordnung nach wie vor zur Effizienzoptimierung in der Arzneimittelversorgung beitragen. Das Mittel Pantozol® gehört ohne Zweifel in die Gruppe der Me-too-Präparate, es kann ohne weiteres kostengünstig und ohne Verlust an Behandlungsqualität in den wichtigsten Indikationen gegen Omeprazolhaltige Generika ausgetauscht werden. Zwar ist die Verordnungsmenge gegenüber dem Jahr zuvor um ein Drittel zurückgegangen, es sind aber noch immer Einsparungen von etwa 3 Mio. Euro bezüglich der derzeitigen Ausgaben von rund 15 Mio. Euro möglich. Die getrennten Tabellen für die BARMER bzw. für die GEK sind im Anhang zu finden. Warum sich dieser relativ teure Protonenpumpenhemmer noch immer auf den vorderen Plätzen hält, ist mit therapeutischen Vorzügen nicht erklärbar. Vielmehr müssen sich die Vertragsärztinnen und -ärzte den Vorwurf der Verschwendung gefallen lassen, solange solche Präparate auf einem der vorderen Verordnungsränge zu finden sind.

**Tabelle 2.2.4 Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2009 (Top 20 nach Anzahl der Verordnungen)**

Präparate-Kurzname	Anzahl Verordnungen	Änderung zum Vorjahr in %	Rang 2009	(2008)
Metamizol HEXAL	931.629	+30,76	1	(4)
MetoHEXAL	930.787	+11,36	2	(2)
Euthyrox	841.593	-6,38	3	(1)
Omep	728.100	-11,43	4	(3)
SimvaHEXAL	637.004	+14,54	5	(5)
L-Thyroxin Henning	629.563	+34,44	6	(8)
IbuHEXAL	549.457	+10,96	7	(7)
Diclac	539.160	+2,91	8	(6)
L-Thyrox HEXAL	522.740	+12,12	9	(9)
Ibuprofen AL	517.720	+20,23	10	(11)
BisoHEXAL	475.293	+39,87	11	(14)
Ramipril HEXAL	434.095	+10,48	12	(13)
Amlodipin HEXAL	419.554	+41,26	13	(18)
Voltaren	410.194	+3,51	14	(12)
Thyronajod	347.606	+7,42	15	(15)
MCP AL	296.841	+24,09	16	(22)
HCT HEXAL	286.597	-3,51	17	(17)
Pantozol	282.806	-37,78	18	(10)
EnaHEXAL	270.286	-9,91	19	(16)
Symbicort	268.333	+12,00	20	(21)

**Tabelle 2.2.5 Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2009 (Top 20 nach Anzahl der verordneten DDD**

Präparate-Kurzname	verordnete DDD	Änderung zum Vorjahr in %	Rang 2009	(2008)
Elmex Gelee	152.478.809,17	+0,18	1	(1)
Ramipril HEXAL	97.704.090,59	+7,92	2	(2)
SimvaHEXAL	57.938.328,78	+15,15	3	(5)
Amlodipin HEXAL	53.922.296,89	+38,50	4	(8)
Omep	51.087.890,47	-5,16	5	(3)
MetoHEXAL	50.644.879,93	+6,21	6	(6)
Euthyrox	49.568.718,46	-6,46	7	(4)
Ramipril beta	48.636.580,00	+41,90	8	(9)
Ramipril AL	42.696.620,00	+73,10	9	(17)
L-Thyroxin Henning	39.458.253,41	+17,74	10	(13)
Atacand	38.590.237,00	+14,63	11	(12)
Thyronajod	34.214.000,00	+1,55	12	(11)
L-Thyrox HEXAL	32.130.818,45	+7,11	13	(14)
EnaHEXAL	30.814.675,92	-9,30	14	(10)
BisoHEXAL	27.620.276,25	+34,75	15	(22)
Ramipril-ratiopharm	27.142.410,00	+27,64	16	(20)
Pantozol	26.071.126,66	-36,35	17	(7)
Carmen	25.815.772,00	-0,44	18	(15)
Torasemid HEXAL	25.243.452,09	+8,92	19	(19)
Marcumar	24.968.020,00	+0,70	20	(16)

### **Generika als wichtigstes Instrument zur Effizienzoptimierung**

Ohne Zweifel geht der Kosten- und Ausgabendruck im GKV-Arzneimittelmarkt von den patentgeschützten Mitteln aus, insbesondere von denen, die als „Solisten“ im Sinne von Spezialpräparaten z.B. bei Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis oder bei Krebserkrankungen verordnet werden. Auf rund 2,2% der Verordnungsmengen vom GKV-Gesamtverordnungsmarkt entfallen bereits 26,2% der GKV-Ausgaben (Schwabe &

Paffrath, 2009). Um so wichtiger ist es, bei der „Alltagsversorgung“ von z.B. chronischen oder akuten Erkrankungen da, wo es möglich ist, bewährte Wirkstoffe einzusetzen, die in der Zwischenzeit zumeist kostengünstig als Generika verfügbar sind. Dann, wenn es notwendig ist, können auch teure Spezialpräparate ohne exorbitante und „systemsprengende“ Konsequenzen verordnet werden um den „Headroom for Innovation“ zu schaffen. Diese Strategie wird aber nach wie vor nicht ausreichend im Versorgungsalltag berücksichtigt. Bisher wird im Markt eine 81 %-ige Generikasubstitution im generikafähigen Markt erreicht, die Erhöhung auf eine 85 %-ige Quote könnte eine weitere Entlastung um rund 400 Mio. Euro nach sich ziehen. Ohnehin kann die „Substitutionskraft“ der Generika gar nicht hoch genug eingeschätzt werden: Im Jahre 2009 wurden z.B. durch die Substitution von patentfreien Erstanbieterprodukten rund acht Mrd. Euro in der GKV eingespart, die „Kraft“ dieser Effizienzoptimierung ist unübersehbar. Rabattverträge können dagegen allenfalls eine Einsparung von rund zehn Prozent dieser Summe nachweisen. Aus diesem Grunde ist die Verordnung von Generika nach dem Patentauslauf eine unverzichtbare Strategie, die eine „Haltung“ von Ärzten und Kassen zeigt: Selbst wenn die Preise von Originalprodukten nach dem Patentauslauf auf den Generikapreis herabgesetzt werden, sollten „echte“ Generika den Vorzug erhalten. Schließlich haben die Firmen im Laufe des Patentschutzes mit z.T. überhöhten Preisen („Mondpreisen“) ausreichend Gewinne machen können, die sich nun nach dem Auslaufen des Patentes nicht noch fortsetzen sollten. Die forschenden Hersteller sollten das tun, was sie immer vorgeben zu tun: Nämlich die Gewinne in die Erforschung neuer Produkte investieren und nicht auch noch nach dem Patentauslauf den generischen Wettbewerb behindern.

Insgesamt musste die GKV im Jahre 2009 mehr denn je für die Verordnung von patentgeschützten Arzneimitteln ausgeben. Für 55,7 Mio. Packungen (+6,6% gegenüber dem Vorjahr) wurden 10,1 Mrd. Euro ausgegeben, 15% oder 1,3 Mrd. Euro mehr als im Vorjahr. Insgesamt entfielen auf diese Gruppe 8,2% der zu Lasten der GKV verordneten Packungen, aber 35,4% der Ausgaben. Dass der Ausgabenanstieg für Arzneimittel in der

GKV dennoch nur 4,8% betrug, liegt vor allem an der Verordnungsquote der preisgünstigen Generika (Pro Generika, 2010).

Auch in den kommenden Monaten werden wieder viele Mittel ihren Patentschutz verlieren, eine Übersicht (s. Tabelle 2.2.6) soll verdeutlichen, welche Einsparpotenziale die GKV im Rahmen einer konsequenten Generikaversorgung nutzen könnte. Insbesondere die Substitution mit Generika oder Biosimilars bei umsatzstarken Wirkstoffen wie Insulin LisPro, Anastrozol, Pramipexol, Valsartan, Atorvastatin, Olanzapin oder Letrozol sollte Einsparungen gegenüber den jetzigen Ausgaben für diese umsatzstarken Mittel ermöglichen.

Die Arzneimittelausgaben für GEK-Versicherte sind monatsweise durchaus unterschiedlich (s. Abbildung 2.2.1). Im Prinzip stimmen diese Ausgaben mit den Erwartungen überein, dass insbesondere zu Beginn der neuen Quartale viele Patientinnen und Patienten ihre Ärzte aufsuchen, um z.B. Rezepte über chronisch einzunehmende Arzneimittel abzuholen. Daher liegen die Ausgabenwerte im Januar, April, Juli und Oktober relativ gesehen etwas höher. Der Dezember ist allerdings auch ein typischer Monat für „Vorzieheffekte“ – viele Patientinnen und Patienten beschaffen sich noch vor dem Jahreswechsel die im 1. Quartal des neuen Jahres notwendigen Arzneimittelverordnungen. Die Abbildung zeigt, dass die Ausgaben gegenüber den einzelnen Monaten im Jahre zuvor deutlich angestiegen sind, insgesamt beträgt die Steigerungsrate bei den Arzneimittelausgaben der GEK rund 14% gegenüber dem Vorjahr – statt 487 Mio. Euro im Vorjahr wurden 555 Mio. Euro im Jahr 2009 ausgegeben. Diese Ausgabesteigerungen sind vor allem auf den Anstieg der Verordnungen von teuren Spezialpräparaten in der Onkologie, bei Multipler Sklerose oder bei Rheumatoider Arthritis zurückzuführen (Näheres hierzu im Zusammenhang mit Tabelle 2.2.2). Bei diesen Ausgaben sind die Rezepturen nicht einmal einbezogen, die in der Zwischenzeit etwa acht Prozent der Gesamtausgaben ausmachen, auch hier vor allem durch die Rezepturen mit Spezialpräparaten, vor allem im Bereich der Onkologie. Auch hierzu werden im Zusammenhang mit der Tabelle 2.2.3 weitere Daten genannt.

**Tabelle 2.2.6 Für folgende Präparate läuft 2010 bzw. 2011 das Patent voraussichtlich aus**

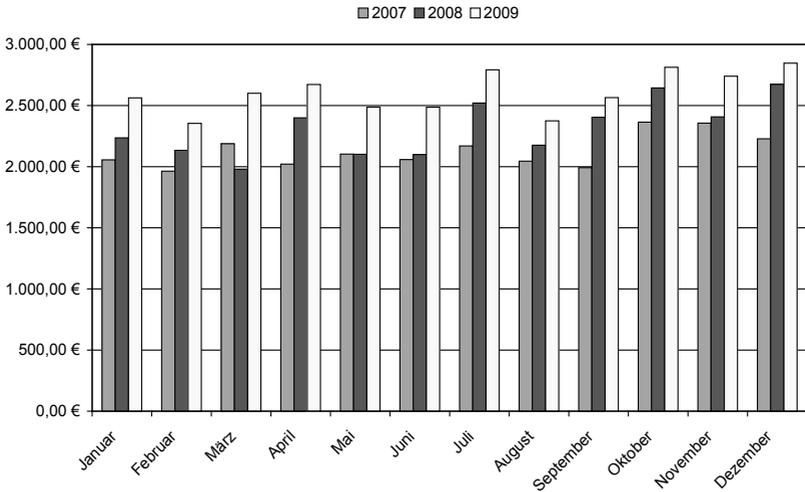
Monat	Wirkstoff	Umsatz 2009 (AVP) in Mio. €
01/10	Benazepril+Hydrochlorothiazid	7,1
	Lercanidipin	45,5
02/10	Desolaratadin	26,1
	Losartan+Hydrochlorothiazid	65,7
	Tasonermin	-
	Felbamat	1,1
03/10	Losartan	51,9
05/10	Levetiracetam	187,1
06/10	Tacrine	-
07/10	Estradiol	44,4
08/10	Anastrozol	163,6
09/10	Ropivacain	3,3
	Tacalcitol	2,2
10/10	Becaplermin	0,08
	Nebivolol	33,5
	Doxorubicin	1,4
11/10	Hyaluronsäure	11,5
	Hylan A	0,01
	Mycophenolsäure	114,8
	Mizolastin	3,8
	Insulin LisPro	138,3
	Docetaxel	2,3
	Calciumcrabonat+Risedronsäure	18,0
12/10	Pramipexol	194,0
	Risedronsäure	28,2
01/11	Rasagilin	24,8
	Pioglitazon	68,8
02/11	Eptacog alfa	4,2
	Rivastigmin	53,3
03/11	Sertindol	0,6
	Nateglinid	8,9

**Tabelle 2.2.6 Fortsetzung**

Monat	Wirkstoff	Umsatz 2009 (AVP) in Mio. €
04/11	Moroctocog alfa	2,8
	Etoposid	1,2
	Zaleplon	0,7
	Olanzapin	281,2
05/11	Gadoxetsäure	0,06
	Stavudin	1,9
	Valsartan	126,9
	Remifentanyl	4,4
06/11	Tiagabin	0,4
	Levofloxacin	42,0
	Rupatadin	1,5
	Ibandronsäure	85,0
07/11	Ropinirol	72,2
	Exemestan	53,5
	Latanoprost	77,5
	Letrozol	103,9
08/11	Lamivudin	14,7
	Amoxicillin+Clarithromycin+Pantoprazol	18,7
	Insulin Aspart	143,0
	Reteplase	-
09/11	Dolasetron	0,7
10/11	Saquinavir	15,5
	Topotecan	1,1
	Clofarabin	0,01
11/11	Atorvastatin	104,8
12/11	Tazaroten	0,06
Gesamt		2.915,3

Quelle: nach Pro Generika, 2010

**Abbildung 2.2.1 Ausgaben in Euro der GEK pro 100 Versicherten nach Abrechnungsmonaten**

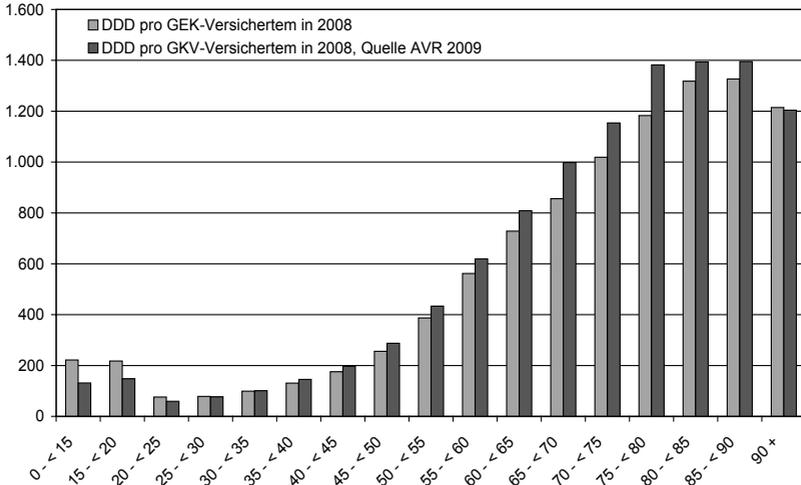


Seit langem ist in der medizinischen Versorgung das Phänomen der Asymmetrien bekannt. Die gilt vor allem für die Alters-, aber auch für die Geschlechtsverteilung der Arzneimittelverordnungen. So kann man zwar Mittelwerte für den Konsum von Arzneimitteln bilden, solche Mittelwerte sind jedoch wenig sinnvoll, da die Verordnungsmengen extrem unterschiedlich ausfallen. So zeigt die Abbildung 2.2.3 den steilen Anstieg der verordneten Mengen mit dem Alter ab dem 55. Lebensjahr nach definierten Tagesdosierungen (DDD: Defined Daily Dose. Dieser Wert gibt eine durchschnittliche Dosierung eines Arzneimittelwirkstoffes an). Insgesamt stiegen die DDD-Mengen gegenüber dem Jahr 2008 um 12,6 % auf 654 Mio. an (s. Tab. 14 im Anhang). Die Faustformel lautet: Für 20 % der Versicherten, vor allem ältere Menschen, werden etwa 80 % der Arzneimittelmengen verordnet. Die DDD-Werte steigen von durchschnittlich 100 bis 200 DDD bis zum 50. Lebensjahr auf knapp 1.400 DDD in den höchsten Altersklassen an. Erkennbar ist auch, dass für Frauen bis zum 55. Lebensjahr leicht höhere Arzneimittelmengen verordnet werden, nach

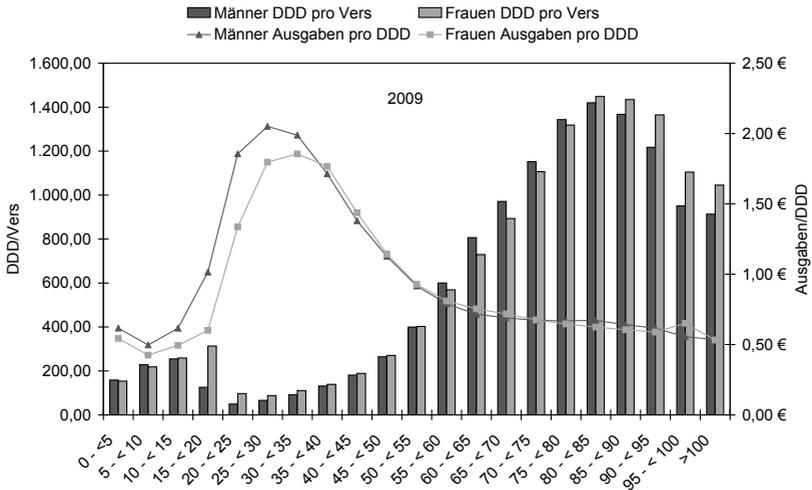
diesem Zeitpunkt bekommen Männer im Schnitt relativ mehr verordnet. Ab dem 85. Lebensjahr wechselt diese geschlechtsspezifische Relation erneut. Dass weibliche Jugendliche im Alter von 15 bis 20 Jahren so deutlich mehr Arzneimittel verordnet bekommen, liegt wahrscheinlich an den ersten Kontakten mit Gynäkologinnen und Gynäkologen auf Grund der eintretenden Regel – hier werden häufig Schmerzmittel verordnet – und an der Möglichkeit, bis zum 20. Lebensjahr zu Lasten der GKV die „Pille“ als Verhütungsmittel verordnen zu können. Erkennbar ist aber auch, dass die durchschnittlichen Kosten pro Tagesdosierung mit dem Alter abnehmen (s. Tabelle 2.2.7 und Abbildung 2.2.3). Das hat vor allem damit zu tun, dass für die Behandlung chronischer Krankheiten wie Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Diabetes in der Zwischenzeit bewährte und effektive Mittel als Generika zur Verfügung stehen, die kostengünstig eingesetzt werden können. Und da ältere Menschen vor allem unter diesen chronischen „Volkskrankheiten“ leiden, können die niedriger werdenden Durchschnittswerte für die Kosten pro Tagesdosierung gut nachvollzogen werden.

Ein Vergleich der verordneten DDD pro Versichertem in der GEK und der GKV nach Alter zeigt, dass nach den vorliegenden Daten GEK-Versicherte in den Alterklassen bis unter 30 Jahre höhere DDD-Werte aufweisen als der Durchschnitt aller GKV-Versicherten. Bei den GKV-Versicherten werden dagegen in den Jahrgängen bis unter 90 Jahre höhere Arzneimittelmengen verordnet, Ausdruck der höheren durchschnittlichen Morbidität in der GKV. Diese Verteilungsmuster sollten allerdings mit Vorsicht interpretiert werden, da nicht völlig sichergestellt ist, dass die Gesamtzahl der verordneten Arzneimittel auf der gleichen Basis definiert wurde. Insofern können auch unterschiedliche Basiswerte zu diesen Ergebnissen führen (s. Abbildung 2.2.2 und Tab. 5 im Anhang).

**Abbildung 2.2.2 Verordnete Tagesdosen (DDD) pro GEK-Versichertem bzw. pro GKV-Versichertem im Jahr 2008**



**Abbildung 2.2.3 Pro-Kopf-Verordnungen und Ausgaben pro DDD der GEK nach Alter und Geschlecht in 2009**



**Tabelle 2.2.7 Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben pro DDD der GEK nach Alter und Geschlecht in 2009**

Alter in Jahren	Versicherte	verordnete DDD	DDD pro Vers.	Ausgaben pro DDD in €
<b>Männer</b>				
0 bis unter 5	38.457	6.100.193,42	158,62	0,62
5 bis unter 10	45.389	10.368.813,89	228,44	0,50
10 bis unter 15	51.593	13.137.309,95	254,63	0,62
15 bis unter 20	58.395	7.324.052,94	125,42	1,02
20 bis unter 25	63.339	3.114.231,53	49,17	1,86
25 bis unter 30	54.493	3.596.454,31	66,00	2,05
30 bis unter 35	50.956	4.674.295,19	91,73	1,99
35 bis unter 40	63.720	8.361.949,06	131,23	1,71
40 bis unter 45	90.265	16.341.321,84	181,04	1,38
45 bis unter 50	96.600	25.519.121,74	264,17	1,13
50 bis unter 55	81.902	32.726.319,05	399,58	0,92
55 bis unter 60	65.053	39.051.173,36	600,30	0,79
60 bis unter 65	49.231	39.712.549,37	806,66	0,72
65 bis unter 70	48.642	47.226.689,92	970,90	0,69
70 bis unter 75	39.513	45.513.457,33	1.151,86	0,67
75 bis unter 80	20.244	27.195.823,42	1.343,40	0,67
80 bis unter 85	11.501	16.329.867,58	1.419,87	0,67
85 bis unter 90	4.034	5.515.801,78	1.367,33	0,64
90 bis unter 95	703	855.717,19	1.217,24	0,62
95 bis unter 100	147	139.745,00	950,65	0,56
100 und älter	17	15.526,10	913,30	0,54
<b>Frauen</b>				
0 bis unter 5	36.939	5.673.475,98	153,59	0,54
5 bis unter 10	42.614	9.308.165,91	218,43	0,43
10 bis unter 15	49.291	12.749.545,14	258,66	0,49
15 bis unter 20	55.903	17.518.781,92	313,38	0,60
20 bis unter 25	64.959	6.297.860,86	96,95	1,34

**Tabelle 2.2.7 Fortsetzung**

Alter in Jahren	Versicherte	verordnete DDD	DDD pro Vers.	Ausgaben pro DDD in €
25 bis unter 30	59.458	5.211.043,59	87,64	1,80
30 bis unter 35	52.114	5.763.603,68	110,60	1,86
35 bis unter 40	58.222	8.080.826,94	138,79	1,77
40 bis unter 45	82.157	15.506.817,39	188,75	1,44
45 bis unter 50	85.560	23.134.213,17	270,39	1,14
50 bis unter 55	67.890	27.333.214,96	402,61	0,93
55 bis unter 60	53.387	30.380.863,18	569,07	0,81
60 bis unter 65	36.295	26.471.438,19	729,34	0,75
65 bis unter 70	34.033	30.397.215,77	893,17	0,72
70 bis unter 75	28.232	31.233.910,10	1.106,33	0,68
75 bis unter 80	15.573	20.531.668,79	1.318,41	0,65
80 bis unter 85	10.450	15.135.363,79	1.448,36	0,62
85 bis unter 90	5.558	7.974.068,28	1.434,70	0,61
90 bis unter 95	1.281	1.748.237,76	1.364,74	0,59
95 bis unter 100	473	522.431,60	1.104,51	0,65
100 und älter	48	50.182,74	1.045,47	0,53

## Ausgabensteigerungen – Ausgabenentlastungen

Die höchsten Steigerungen (nur GEK-Daten) bei den Ausgaben im Jahre 2009 entfallen eindeutig auf die Präparate mit Wirkungen auf das Immunsystem (Immunsuppressiva wie z.B. Adalimumab, Etanercept oder Natalizumab: + 26,6%/insgesamt 41,8 Mio. Euro und Immunstimulanzien wie z.B. Interferone, Glatiramer oder Pegfilgrastim: +15,4%/insgesamt 33,8 Mio. Euro (s. Tabelle 2.2.8 und Tab. 10 im Anhang).

**Tabelle 2.2.8 Zusammenfassung der Ausgabensteigerungen und Ausgabenentlastungen der GEK**

Gewinner			Verlierer		
ATC-Gruppe	Mio. Euro	+%	ATC-Gruppe	Mio. Euro	-%
L04 Immunsuppressiva	41,8	+26,57	J07 Impfstoffe	2,1	-52,06
C09 Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	36,6	+19,72	C04 Periphere Vasodilatoren	0,8	-15,18
R03 Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	32,0	+19,01	P03 Mittel gegen Ektoparasiten, inkl. Antiscabiosal	0,2	-24,11
L03 Immunstimulanzien	33,8	+15,42	M02 Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	0,2	-10,86
N05 Psycholeptika	19,9	+25,77	G01 Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika	0,5	-4,19
A10 Antidiabetika	30,7	+15,11	C06 Andere Herz- und Kreislaufmittel	0,1	-23,46
N02 Analgetika	25,6	+18,70	D04 Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika	0,1	-13,04
L01 Antineoplastische Mittel	19,6	+21,11	D02 Emollientia und Hautschutzmittel	0,2	-7,05
J05 Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	16,3	+22,03	G02 Andere Gynäkologika	0,4	-1,13
N03 Antiepileptika	13,6	+26,16	C05 Vasoprotektoren	0,6	-0,73
<b>Gesamt Top 10</b>	<b>269,9</b>	<b>+20,41</b>	<b>Gesamt Top 10</b>	<b>5,2</b>	<b>-33,60</b>

Hohe Umsatzanteile mit deutlich zweistelligen Steigerungsraten haben auch Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen (+21,1 % oder +19,6 Mio. Euro). Bei diesem Ausgabenbereich ist aber eine Ergänzung unabdingbar, da sich diese Steigerungsraten ausschließlich auf die Fertigarzneimittel beziehen. Gerade im Bereich der onkologischen Behandlungen werden aber mehr und mehr Rezepturen eingesetzt, der Umfang ist beträchtlich:

So entfielen im Jahre 2009 auf die Verordnungen von Fertigarzneimitteln zur Krebsbehandlung für GEK-Versicherte

- für 91.193 Packungen, die auf 73.288 Rezepten für 16.909 Patientinnen und Patienten verordnet wurden, Ausgaben in Höhe von 95, 2 Mio. Euro.

Unterschiede zeigen diese Werte nach den einzelnen ATC-Gruppen (die Prozentangaben bei den Ausgaben beziehen sich auf den Anteil an den Gesamtausgaben):

**Tabelle 2.2.9 Verordnete Fertigarzneimittel der GEK im Jahr 2009**

ATC-Code	L01: Antineoplastische Mittel	L03: Immunstimulanzien	L04: Immunsuppressiva
Anzahl Packungen	15.687	22.057	53.270
Anzahl Rezepte	11.276	19.192	42.959
Anzahl Versicherte	2.929	5.354	9.141
Ausgaben	19.626.786,22 (20,6%)	33.790.570,83 (35,5%)	41.825.733,80 (43,9%)

Auf die Rezepturen mit Zytostatika,

- die für 3.747 Versicherte auf 31.752 Rezepte verordnet wurden, entfielen Ausgaben in Höhe von 25,2 Mio. Euro,

also immerhin ein Betrag von knapp mehr als 25 % der Ausgaben für Fertigarzneimittel. Die Verordnungen für Rezepturen in der onkologischen Versorgung sind aber bislang nicht ausreichend analysiert worden, obwohl sie erhebliche Ausgaben nach sich ziehen: Die Rezepte mit Fertigarzneimitteln sind im Schnitt 1.300 Euro „wert“, die mit Rezepturen immerhin durchschnittlich 794 Euro. Es wird daher dringend erforderlich, auch die Rezepturrezepte in die Auswertungen der Kosten und Verordnungen einzubeziehen. Dies ist in diesem Arzneimittel-Report erstmals überhaupt für die GKV gemacht worden. Die erweiterten Auswertungen finden sich in Kapitel 2.3.

Die rasant steigenden Kosten für Krebstherapien durch die Anwendung von Biopharmazeutika stellen schon heute, aber mehr noch in der Zukunft, eine Herausforderung für die Finanzierung der gesetzlichen Krankenversicherung dar. In Deutschland führen bestimmte einzelne Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, zu einer erheblichen finanziellen Belastung des Versorgungssystems: Jahresbehandlungskosten von 30.000 bis 60.000 Euro, aber auch darüber (z.B. Therapien mit Leflunomid, die Jahreskosten über 100.000 Euro verursachen) sind keine Seltenheit mehr (Bausch, 2007).

Auch unter dem Kostendruck durch neue Arzneimittel, vor allem auch durch solche aus dem Bereich der Onkologie, hat Deutschland seine frühere liberale Position zur unlimitierten Erstattung verlassen und im Jahre 2007 mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz erstmals eine Kosten-Nutzen-Bewertung und in diesem Zusammenhang einen gesetzlichen Höchstbetrag für patentgeschützte Mittel eingeführt. Trotzdem sind neue Arzneimittel in Deutschland derzeit noch immer erheblich teurer als in anderen Ländern (s. Tabelle 2.2.10 die Beispiele Glivec® und Herceptin®).

**Tabelle 2.2.10 Jahrestherapiekosten für monoklonale Antikörper und Tyrosinkinasehemmer**

Monoklonale Antikörper und Tyrosinkinasehemmer	Therapiekosten pro Jahr in €
Monoklonale Antikörper	
Bevacizumab	37.200
Trastuzumab	38.200
Rituximab	47.200
Cetuximab	50.120
Tyrosinkinase-Inhibitoren	
Erlotinib (Tarceca)	31.080
Imatinib (Glivec 400)	37.800
Imatinib (Glivec 600)	58.600
Sorafenib (Nexavar)	46.000
Sunitinib (Sutent)	50.920
Nilotinib (Tasigna)	61.600

Quelle: Bausch, 2007, eigene Ergänzungen

Die folgende Tabelle 2.2.11 zeigt die unterschiedlichen Preise bestimmter Arzneimittel im Vergleich einiger EU-Länder auf Basis des Herstellerabgabepreises für die Präparate Herceptin<sup>®</sup> und Glivec<sup>®</sup>. Wesentlich für den Vergleich ist dabei der Herstellerabgabepreis (HAP), weil dieser die „Preisphilosophie“ der Unternehmen in dem jeweiligen Land widerspiegelt, der Apothekeneinkaufs (AEK) und Apothekenverkaufspreis (AVP) sind von unterschiedlichen Aufschlägen und unterschiedlichen Mehrwertsteuersätzen abhängig.

**Tabelle 2.2.11 Preisvergleiche von Glivec® und Herceptin® in europäischen Staaten**

Land	Präparat	PZN	Pg	Dar.	HAP [€]	AEK [€]	AVP [€]
D	Glivec 400mg	1755203	30 <sup>1</sup>	FTA	2.680,05	2.752,05	3.543,63
PT			30	FTA	2.367,75	–	2.510,21
ES			30	FTA	2.367,75	–	2.510,21
GB *			30	FTA	1.793,67	–	1.793,67
AT			30	FTA	–	2.576,61	–
BE			30	FTA	2.418,63	–	2.660,08
IT	nicht erhältlich						
GR			30	FTA	2.304,81	2.488,46	3.661,77
HU *			30	FTA	1.998,85	2.098,79	2.206,75
FR			30	FTA	2.303,45	–	2.550,84
NL			30	FTA	2.370,55	–	2.424,76
D	Herceptin 150mg	1289787	1	TSS	–	657,52	815,57
PT	KH		–	–	–	–	–
ES	KH		1	TSS	596,52	–	668,13
GB *	KH		1	TSS	455,55	–	455,55
AT			1	TSS	–	720,52	–
BE	KH		–	–	–	–	–
IT	KH		1	TSS	–	–	1.004,08
GR			1	TSS	–	695,20	1.022,99
HU *			1	TSS	520,50	546,52	576,87
FR	KH		–	–	–	–	–
NL			1	TSS	–	–	673,06

AEK = Apothekeneinkaufspreis, ohne MwSt.

AVP = Apothekenverkaufspreis incl. MwSt.

HAP = Herstellerabgabepreis, ohne MwSt.

KH = Krankenhausware

Pg = Preisgruppe

<sup>1</sup> Preise für Glivec in Deutschland sind ausgehend vom Herstellerabgabepreis der 90er Packung zum Zwecke der Vergleichbarkeit auf eine „artifizielle“ 30er Packung heruntergerechnet

\* Preise wurden in € umgerechnet, Kurse vom 11.03.09

Quelle: Kohlpharma, 2009

Allerdings werden Arzneimittel dann von diesen Regelungen ausgenommen, wenn Therapiealternativen fehlen, wenn es also um die so genannten Solisten geht. In dem entsprechenden §31(2 a) heißt es: „Für Arzneimittel, die nicht in eine Festbetragsgruppe nach § 35 einzubeziehen sind, setzt der Spitzenverband Bund der Krankenkassen einen Höchstbetrag fest, bis zu dem die Krankenkassen die Kosten tragen. Den pharmazeutischen Unternehmen ist vor der Entscheidung Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der Höchstbetrag ist auf Grund einer Bewertung nach § 35 b Abs. 1 Satz 3 festzusetzen. *[Dort heißt es unter der Überschrift: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln: „Die Bewertung erfolgt durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten im Verhältnis zu den Kosten.“]* Dabei sind die Entwicklungskosten angemessen zu berücksichtigen. Abweichend von Satz 3 kann der Höchstbetrag auch im Einvernehmen mit dem pharmazeutischen Unternehmer festgelegt werden. §31 Abs. 2 Satz 1 gilt entsprechend. *[Dort heißt es: „Für ein Arznei- oder Verbandmittel, für das ein Festbetrag nach § 35 oder § 35 a festgesetzt ist, trägt die Krankenkassen die Kosten bis zur Höhe dieses Betrages, für andere Arznei- oder Verbandmittel die vollen Kosten, jeweils abzüglich der vom Versicherten zu leistenden Zuzahlung und der Abschläge nach den §§ 130, 130 a [Rabattverträge] und dem Gesetz zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler.“]* Arzneimittel, deren Kosteneffektivität erwiesen ist oder für die eine Kosten-Nutzen-Bewertung nur im Vergleich zur Nichtbehandlung erstellt werden kann, weil eine zweckmäßige Therapiealternative fehlt, sind von der Festsetzung eines Höchstbetrages auszunehmen. Eine Kosten-Nutzen-Bewertung kann als Grundlage für die Festsetzung eines Höchstbetrages erst erstellt werden, wenn hinreichende Erkenntnisse über die Wirksamkeit des Arzneimittels nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin vorliegen können.“

Diese Regelung macht deutlich, warum es bei den Solisten, die für eine onkologische Behandlung angeboten werden, so schwer sein wird, einen Höchstbetrag festzulegen:

- Es fehlen oftmals einschlägige Vergleiche zur Erstellung einer Kosten-Nutzen-Bewertung (Imatinib vs. allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation bei chronisch myeloischer Leukämie)
- Es fehlen oftmals hinreichende Erkenntnisse über die therapeutische Wirksamkeit (Nutzen) nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin

Wenn aber keine Höchstbeträge festgelegt werden können, sind zur Ausgabenentlastung der gesetzlichen Krankenkassen Rabattverhandlungen nach den §§ 130 bzw. 130 a möglich (Aber warum sollte ein Hersteller bei einem Angebotsmonopol den von ihm selbst gesetzten Preis durch Rabattverträge unterschreiten?). Oder das Warten auf die Möglichkeit, einen Festbetrag nach § 35a SGB V festzusetzen, was bei Solisten erst dann möglich ist, wenn der Patentschutz abläuft und Generika angeboten oder wenn Mittel mit pharmakologisch oder therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen in einer „Jumbo-Gruppe“ zusammengefasst werden können.

Es muss daher dringend eine andere wirksame Lösung zur Festsetzung eines Höchstbetrags gefunden werden, der auch bei Solisten angewendet werden kann, zumal sich die derzeitigen Forschungsaktivitäten pharmazeutischer Hersteller darauf konzentrieren, „Spezialpräparate“ (z.B. Biopharmazeutika, Tyrosinkinasehemmer usw.) in den Markt zu bringen, weil diese Mittel einerseits eine Erweiterung der bisherigen therapeutischen Möglichkeiten anbieten können und damit einen kalkulierbaren Absatz versprechen und weil andererseits nach wie vor der Preis für solche Solisten („Spezialpräparate“ ohne direkt vergleichbare Mittel) von den Herstellern selber bestimmbar ist.

Es kann unter diesen Bedingungen nicht erstaunen, dass die Arzneimittel zur Behandlung onkologischer Krankheiten auch auf den führenden Positionen bei den Arzneimittelgruppen stehen, die für die jährlichen Mehrausgaben verantwortlich sind (+20,4%). Auf diese wenigen Gruppen entfallen 269,9 Mio. Euro und damit fast 50 % der gesamten Arznei-

mittelausgaben der GEK in Höhe von 555,4 Mio. Euro, die zehn Gruppen mit den höchsten Ausgabensenkungen machen dagegen nur 5,2 Mio. Euro aus (33,6% ) (s. Tabelle 2.2.8 und Tab. 11 im Anhang). Für diese Ausgabensenkungen ist vor allem die gegenüber dem Vorjahr verringerte Verordnungshäufigkeit von Impfstoffen verantwortlich.

**Tabelle 2.2.12 Markteinführung innovativer Arzneistoffe mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe**

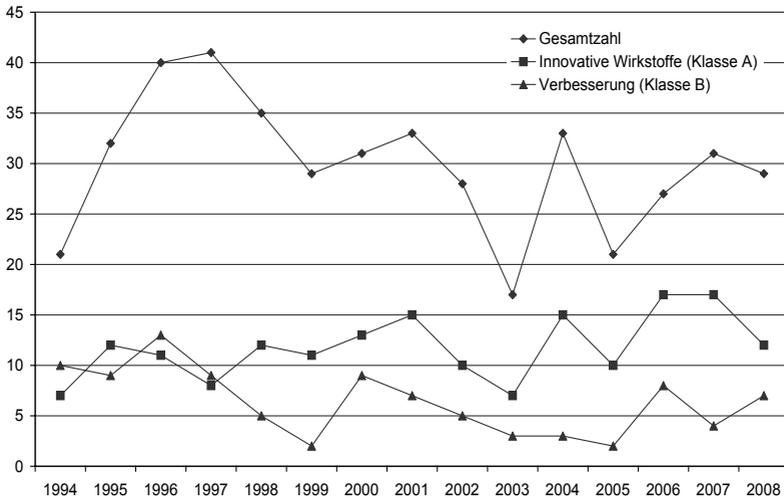
	Gesamtzahl	Innovative Wirkstoffe Klasse A (Anteil in %)		Verbesserung Klasse B (Anteil in %)	
1994	21	7	(33,33%)	10	(47,62%)
1995	32	12	(37,50%)	9	(28,13%)
1996	40	11	(27,50%)	13	(32,50%)
1997	41	8	(19,51%)	9	(21,95%)
1998	35	12	(34,29%)	5	(14,29%)
1999	29	11	(37,93%)	2	(6,90%)
2000	31	13	(41,94%)	9	(29,03%)
2001	33	15	(45,45%)	7	(21,21%)
2002	28	10	(35,71%)	5	(17,86%)
2003	17	7	(41,18%)	3	(17,65%)
2004	33	15	(45,45%)	3	(9,09%)
2005	21	10	(47,62%)	2	(9,52%)
2006	27	17	(62,96%)	8	(29,63%)
2007	31	17	(54,84%)	4	(12,90%)
2008	29	12	(41,38%)	7	(24,14%)
<b>Gesamt</b>	<b>448</b>	<b>177</b>	<b>(39,51%)</b>	<b>96</b>	<b>(21,43%)</b>

Quelle: nach Schwabe, 2009 S.46, eigene Ergänzungen

Dass unter den extrem teuren neuen Mitteln auch Innovationen angeboten werden, die eine Verbesserung der Therapie ermöglichen, ist unbestreitbar. Hierzu zählen z.B. Abatacept, Betain, Eculizumab, Idursulfase, um nur einige zu nennen. Andererseits muss auch immer wieder bedacht werden, daß nur ein Teil der neuen Arzneimittel zur Gruppe A gerechnet

werden kann, zu den Arzneimitteln also, die berechtigterweise Vorteile gegenüber bisher angebotenen Arzneimitteln versprechen. Die Quote dieser Mittel unter den neuen Wirkstoffen lag in den Jahren 1994 bis 2008 im Schnitt bei 39,5% (s. Tabelle 2.2.12 bzw. Abbildung 2.2.4). Ein geringer Anteil, nämlich 21,4%, entfällt dann noch auf gewisse Verbesserungen (z.B. werden Schmerzmittel durch technologische Innovation um die Anwendungsform „Pflaster“ erweitert), der Rest der neuen Arzneimittel insgesamt entfällt während der vergangenen 15 Jahre mit 39,1% eher auf die Kategorie „Unnötig, aber teuer“. Schon an diesen Relationen ist die Notwendigkeit einer konsequenten Nutzenbewertung bei neuen Arzneimitteln erkennbar. Und da, wo kein Zusatznutzen festgestellt werden kann, erübrigt sich auch jede Kosten-Nutzen-Bewertung.

**Abbildung 2.2.4 Neu eingeführte Arzneimittel der Jahre 1994 bis 2008**



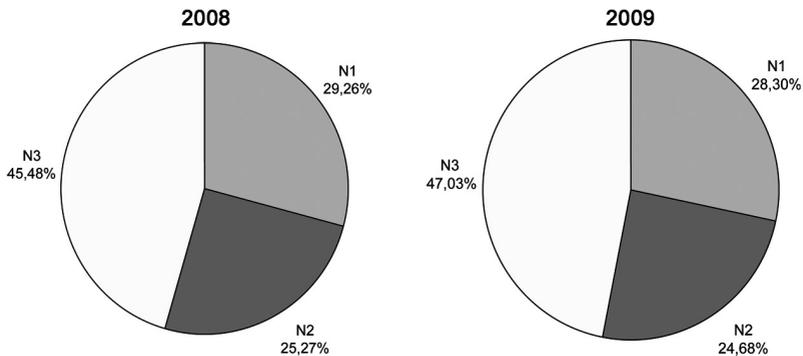
Die Packungsgrößen sind bei den verordneten Mitteln (GEK insgesamt 12,1 Mio. Packungen) nach wie vor „in Bewegung“: Der Anteil der kleinsten Packungsgröße (N1) sank weiter – von 35,8% im Jahre 2008 auf nun 34,3% im Jahre 2009, der Anteil der mittleren Packungsgröße (N2) sank ebenfalls leicht von 25,4% auf 24,9%, während der Anteil der Großpackungen N3 von 38,7% auf 40,8% um „satte“ 14,9% anstieg. (s. Tab. 21 im Anhang). Diese weitere Veränderung könnte an der Zuzahlungsregelung liegen, die eine preisbezogene prozentuale Zuzahlung von zehn Prozent vorsieht, minimal fünf, maximal zehn Euro pro Packung. Zwei mittlere Packungen (N2), die z.B. in der Apotheke 90 Euro kosten, ziehen eine Zuzahlung von zweimal neun Euro nach sich, also insgesamt 18 Euro. Eine Großpackung (N3) des gleichen Mittels zum Preis von z.B. 160 Euro wird aber „nur“ mit der maximalen Zuzahlung in Höhe von zehn Euro belastet, die Versicherten sparen also insgesamt acht Euro.

Bei der BARMER waren in den Jahren 2008 und 2009 ähnliche Veränderungen zu erkennen, wenn auch nicht im gleichen Ausmaß. Bezüglich der insgesamt 64,3 Mio. verordnete Packungen entfielen 27,2% auf die Größe N1 (-2,4%), 24,6% auf die Größe N2 (-1,4%) und 48,2% auf die Größe N3 (+4,4%) (s. Tab. 23 im Anhang). In der Addition der Werte für beide Kassen ergibt sich folgendes Bild:

**Tabelle 2.2.13 Anzahl verordneter Packungen nach Packungsgrößen in den Jahren 2008 und 2009 der BARMER GEK (Anzahl Präparate mit Normgröße 2008: 56.359 und 2009: 57.198)**

Packungsgröße	2008 (Anteil in %)	2009 (Anteil in %)	Änderung zum Vorjahr in %
N1	21.865.718,01 (29,26%)	21.614.589,90 (28,30%)	-1,15
N2	18.884.199,18 (25,27%)	18.848.456,30 (24,68%)	-0,19
N3	33.991.132,93 (45,48%)	35.922.081,72 (47,03%)	+5,68
Gesamt	74.741.050,12	76.385.127,92	+2,20

Abbildung 2.2.5 Verteilung der verordneten Packungsgrößen der BARMER GEK

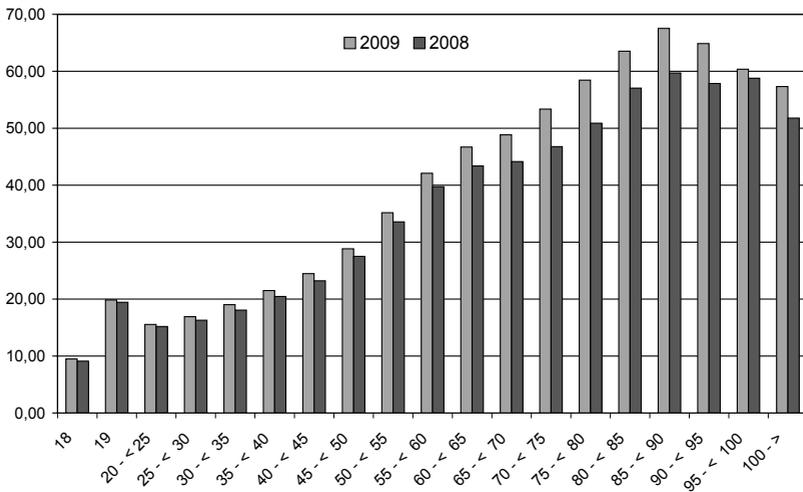


Es ist auch denkbar, dass die Rabattverträge zu dieser Veränderung der Packungsgrößen beigetragen haben – diese Verträge „erklären“ alle Mittel als wirtschaftlich, die Mengen werden kaum beachtet, geschweige denn analysiert, ein Regress entfällt in der Regel, wenn Ärztinnen und Ärzte sich in ihrer Verordnung an die Arzneimittel der Rabattverträge halten. Dass unter Wirtschaftlichkeitsaspekten nicht auch auf die verordneten Mengen geachtet wird und zu hohe verordnete Mengen, die nicht mit dem Behandlungszeitraum in Übereinstimmung zu bringen sind, nicht zu Wirtschaftlichkeitsprüfungen führen, ist daher unverständlich – schließlich sind die Arzneimittelausgaben das Produkt von Menge mal Preis!

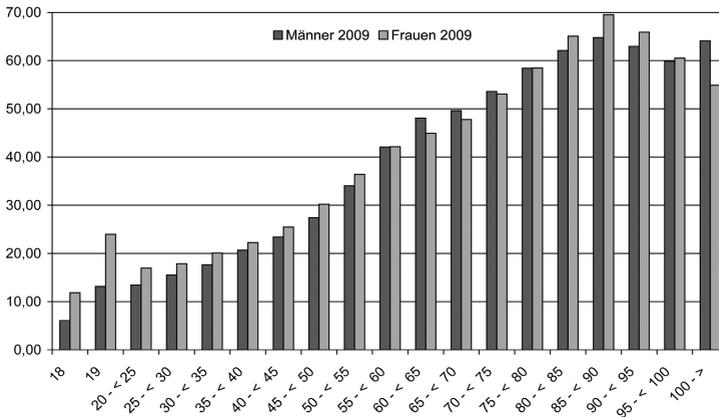
Bei den Wirkstoffen, die besonders häufig als Großpackungen verordnet werden, handelt es sich vorzugsweise um Mittel, die typischerweise über längere Zeit bei chronischen Erkrankungen eingesetzt werden (Herz-Kreislaufmittel wie Captopril, Enalapril, Metoprolol oder Amlodipin, daneben aber auch Schilddrüsenhormone wie Levothyroxin ) (s. Tab. 4 im Anhang). Insofern ist bei einer entsprechenden Behandlungsnotwendigkeit die Verwendung von Großpackungen durchaus rational und effizient, wenn die Menge dem Behandlungszeitraum entspricht und ein kurzfristiger Wechsel der Medikation nicht mehr notwendig erscheint.

Die durchschnittlichen Zuzahlungen sind im Jahre 2009 weiter angestiegen (s. Abbildung 2.2.6), sicherlich auch ein Effekt, der auf den erhöhten Anteil von Großpackungen zurückzuführen ist. Die Zuzahlungen steigen erwartungsgemäß wegen der größer werdenden Anzahl der Verordnungen mit dem Alter der Versicherten an, sie folgen dem üblichen Bild der Verteilung der Arzneimittelmengen nach Alter und Geschlecht. Frauen werden in fast allen Altersgruppen höher belastet als Männer (s. Abbildung 2.2.7). Insgesamt beträgt die von GEK-Versicherten geleistete Zuzahlung in der Arzneimittelversorgung ca. 36 Mio. Euro, immerhin 6,5% der GEK-Gesamtausgaben für diesen Leistungsbereich.

**Abbildung 2.2.6 Zuzahlung pro Arzneimittelpatient der GEK in den Jahren 2008 und 2009**



**Abbildung 2.2.7 Zuzahlung pro Arzneimittelpatient der GEK nach Alter und Geschlecht im Jahr 2009**



### 2.2.1 Hohe Ausgaben bei wenigen Versicherten

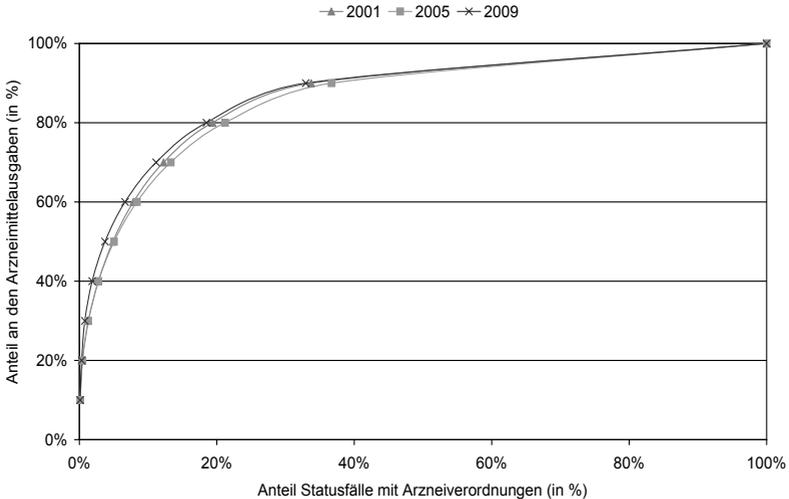
Die prozentuale Verteilung der Arzneimittelausgaben in der BARMER und GEK zeigt eine erhebliche Asymmetrie (s. Tabelle 2.2.14 und Abbildung 2.2.8, und Tab.13 im Anhang): So entfallen 30 % der Gesamtausgaben, die im Jahre 2009 bei der BARMER 3,1 Mrd. Euro und bei der GEK 555,4 Mio. Euro betragen, auf nur 1,2 resp. 0,79 % der Versicherten, die Arzneimittel erhalten, also auf rund 67.923 BARMER-Patienten (von insgesamt 5,7 Mio.) und auf 10.821 GEK-Patienten (von insgesamt 1,4 Mio.). Auf 21,1 resp. 18,5 % der Versicherten entfielen 80 % der Ausgaben. Insgesamt lässt sich aus diesen Asymmetrien ableiten, dass auch die Zuzahlungen im Arzneimittelbereich auf eine relativ kleine Gruppe von Patienten entfällt, die auf Grund ihrer Krankheiten auch dringend behandelt werden müssen. Dass diese Gruppe ausgerechnet auch den Hauptanteil der Zuzahlungen zu tragen haben und damit alle Versicherten entlastet – denn schließlich sind Zuzahlungen bis zur Überforderungsklausel Minderausgaben der Kassen –, muss unter sozialen Aspekten der schon ohnehin

bestehenden Belastung durch Krankheit und Behandlung immer wieder kritisch in Erinnerung gerufen werden (s. Tabelle 2.2.14 und Abbildung 2.2.8). Die Arzneimitteltherapie ist in der Hauptsache also eine, die bei einigen wenigen Versicherten besonders teuer zu Buche schlägt. Diese Verteilung ist daher ein guter Ansatzpunkt für Qualitäts- und Kostenmanagement: Bei besonders teuren Patientinnen und Patienten sollte im Rahmen eines Case-Managements immer wieder aufs Neue geprüft werden, ob andere Verordnungen oder Distributionswege zur Effizienzoptimierung führen können.

**Tabelle 2.2.14** Prozentuale Verteilung der Kosten für versicherte Statusfälle der GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2009

Anteil an den Arzneimittelausgaben Gesamt: 555.412.609,20€	Anteil Statusfälle mit Arzneimittelausgaben (n = 1.371.836)	Anteil Statusfälle (n = 1.834.561)
10%	0,11% (n=1.522)	0,08 %
20%	0,33% (n=4.475)	0,24 %
30%	0,79% (n=10.821)	0,59 %
40%	1,86% (n=25.482)	1,39 %
50%	3,73% (n=51.155)	2,79 %
60%	6,65% (n=91.219)	4,97 %
70%	11,16% (n=153.143)	8,35 %
80%	18,49% (n=253.712)	13,83 %
90%	32,94% (n=451.937)	24,63 %
100%	100,00 % (n=1.371.836)	74,78 %

**Abbildung 2.2.8** Prozentuale Verteilung der Kosten für versicherte Statusfälle der GEK mit Arzneimitteltherapie in den Jahren 2001, 2005 und 2009

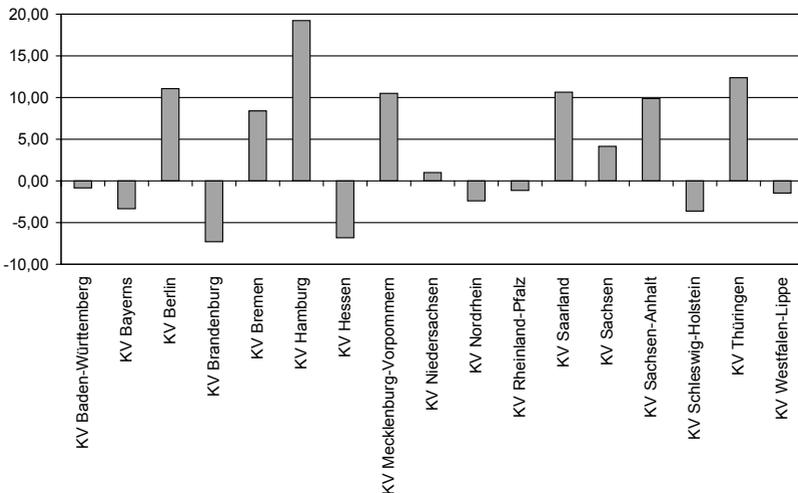


### **Pro 100 Versicherte Abweichungen von rund 25% bei den KV-Ausgaben**

Durch eine Alters- und Geschlechtsstandardisierung wurden Unterschiede in der GEK-Versichertenpopulation soweit ausgeglichen, dass es zu vergleichbaren Ausgabenwerten kommt. Die Durchschnittsausgaben für Arzneimittel schwanken regional nach wie vor (s. Tab. 12 im Anhang und Abbildung 2.2.9). Erklärungen für diese Unterschiede bleiben im Dunkeln, weder das durchschnittliche Alter der in der Region versicherten noch die städtischen oder ländlichen Verordnungseinflüsse bieten genügend Erklärungsmuster. Als Durchschnittswert fallen 34.890,87 Euro pro 100 GEK-Versicherte an, am teuersten ist die Versorgung für die GEK-Versicherten in Hamburg mit 41.874,99 Euro und Thüringen mit 39.468,74 Euro, am günstigsten in Brandenburg mit 32.559,33 Euro und in Hessen mit 32.725,33 Euro, ein Unterschied von über 25%. In Brandenburg liegt das durchschnittliche Alter der GEK-Versicherten bei 38,2 Jahre, in Ham-

burg, der teuersten Region, mit 41,5 Jahren deutlich höher. Im mittleren Bereich liegen die KV Nordrhein, Bayerns oder auch Westfalen-Lippe – Regionen, die sich neben Hessen sehr intensiv um eine herstellerunabhängige Arzneimittelinformation bemühen. Diesem Beispiel sollten die KV-Regionen mit Spitzenpositionen bei den Ausgaben folgen, also Hamburg, Thüringen, Berlin oder das Saarland – nur auf diese Weise ist auf Dauer die Effizienz in der Arzneimittelversorgung zu verbessern, durchaus auch zum Nutzen der Ärzte: Denn geringere Arzneimittelausgaben lassen immerhin die Chancen auf höhere Ärzthonorare steigen – eine Umverteilung der Arzneimittelausgaben hin zu den Honoraren lohnt sich doch aus Ärztesicht allemal.

**Abbildung 2.2.9 Abweichung vom Bundesdurchschnitt in Prozent nach KV-Regionen bei den alters- und geschlechtsstandardisierten Gesamtausgaben im Jahr 2009 (Bundesdurchschnitt: 34.890,87 Euro)**



Noch immer tragen hohe Verordnungsanteile von Me-too-Produkten und ein noch immer nicht optimal ausgeschöpfter Generikaanteil zu diesen erstaunlichen Ausgabenunterschieden bei. Es sollte daher allen KVen gera-

ten werden, klare Regelungen (z.B. Quoten) für die Me-too-Präparate und die Generika zu vereinbaren. Denn in einem solidarisch finanzierten System ist die Verordnung unnötig teurer Arzneimittel als Verschwendung zu kritisieren. Diese Verschwendung kommt nur den Anbietern zugute – mit notwendiger und wirtschaftlicher Versorgung hat diese Ordnungsweise aber auch gar nichts zu tun.

### **2.2.2 Fazit**

Insgesamt zeigen die hier vorgelegten Analysen mit Daten der BARMER und GEK ähnliche Entwicklungen wie die bundesweiten Veränderungen: Die häufigere Verordnung von teuren Arzneimitteln treibt die Ausgaben hoch. Im Jahre 2009 hatte die GKV bei Arzneimitteln und Impfstoffen einen Ausgabenanstieg von 4,95% auf 18,49 Mrd. Euro zu verzeichnen (die Zuzahlungen der Versicherten sind hier bereits abgezogen, inkl. der Zuzahlungen erhöhen sich die Ausgaben auf 32,4 Mrd. Euro (KV 45)). Bei den reinen Arzneimittelausgaben kam es zu einem Anstieg um 5,9% auf einen Wert von 27,29 Mrd. Euro. Die Ausgaben für Impfstoffe fielen im Jahre 2009 übrigens um 50%. In diesem Betrag sind die Impfungen für Schweinegrippe nicht berücksichtigt, da diese direkt mit den Bundesländern abgerechnet werden. Die hier beobachtete Kostensenkung betrifft hauptsächlich die HPV-Impfstoffe. Damit liegt die Ausgabenentwicklung für die GKV-Arzneimittelversorgung etwas über der Rahmenvereinbarung zwischen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und dem GKV-Spitzenverband Bund. Hier waren zunächst 6,6% vorgesehen gewesen, diese Steigerung wurde später auf 5,6% verringert. Die Zahl der im Rahmen der GKV abgegebenen Arzneimittelpackungen hat sich im Jahre 2009 leicht um 0,2% auf 736 Millionen Packungen erhöht.

Die addierten Werte der BARMER GEK ergeben eine Steigerung der Ausgaben von 6,07% von 3,5 auf 3,7 Mrd. Euro. In diesen Ausgaben sind allerdings die Impfstoffe enthalten. Damit liegt diese Steigerung über dem Schnitt der GKV-Ausgabensteigerungen.

Es gibt trotz aller Transparenz in der Arzneimittelversorgung, die gegenüber anderen Leistungsbereichen ein hohes Niveau erreicht hat, einen Bereich, in dem bislang eine Transparenz schwer herzustellen ist. Dabei geht es um den steigenden Anteil von Rezepturen mit teuren Arzneimitteln, zumeist aus dem Bereich der onkologischen Arzneimittel. Der Anteil für die GKV wird inzwischen auf 2,4 Mrd. Euro geschätzt. Mit der 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes wird die Voraussetzung dafür geschaffen, auch im Bereich der Rezepturen eine verbesserte Transparenz zu schaffen: Detaillierte Informationen zu dem verwendeten Arzneimittel müssen maschinenlesbar auf das jeweilige Rezept aufgetragen werden. Auf diese Weise würde die Voraussetzung dafür geschaffen, auch in diesem Bereich auf Wirtschaftlichkeitspotenziale hinweisen zu können. Daher wurden in diesem Arzneimittel-Report erstmalig überhaupt für die GKV die Verordnung der onkologischen Rezepturen analysiert (siehe Kapitel 2.3). Da es sich hierbei um relativ teure individuelle Zubereitungen handelt und einige Apothekerinnen und Apotheker die Intransparenz dieses Versorgungsbereiches für den eigenen ökonomischen Vorteil genutzt haben, teilweise unter Inkaufnahme einer schlechteren Versorgung der Krebspatientinnen und Patienten, sollten hier dringend Maßnahmen getroffen werden, um das „Prüfgeschäft“ auf Seiten der Kassen zu intensivieren.

Neben den Rezepturen sind es aber die neuen „Solisten“, Biologicals und monoklonale Antikörper, die zu erheblichen Preissteigerungen führen, weil die Hersteller das Privileg noch immer intensiv nutzen, die Preise ohne Einschränkung in Deutschland selber festlegen zu können. Bei dieser Gruppe nutzt auch leider die Kosten-Nutzen-Bewertung wenig, weil kein Höchstbetrag nach §31 SGB V festgelegt werden kann. Insofern müssen andere Interventionsmöglichkeiten gefunden werden, damit sich dieser Bereich nicht auf Dauer „systemsprengend“ auswirkt. Derzeit führen 2,2% der Verordnungsmengen zu einem Ausgabenanteil von 26,2% der GKV-Gesamtausgaben. Allein diese Relation zeigt den dringenden Bedarf nach einer verlässlichen Basis für eine Nutzen – und Kosten-Nutzen-Bewertung auch bei den „Solisten“, die bisher vorliegen-

den Vorschläge aus der Politik greifen bei diesem wichtigsten Thema zur Beeinflussung der GKV-Ausgaben zu kurz: Rabattverträge können eine industrieunabhängige Kosten-Nutzen-Bewertung nicht ersetzen.

## **2.3 Versorgung mit Zytostatika**

**Falk Hoffmann, Roland Windt**

### **Weg des Rezeptes und Abrechnung von Rezepturen**

Die Abrechnung der zulasten der GKV in öffentlichen Apotheken eingelösten Rezepte erfolgt heute mehrheitlich über so genannte Apothekenrechenzentren. Dort werden die zunächst in Papierform vorliegenden Rezepte elektronisch erfasst, da Apotheken verpflichtet sind, den Krankenkassen Verordnungsblätter in digitalisierter Form zuzustellen. Die elektronischen Informationen zu den abgegebenen Arzneimitteln, die Originalrezepte und die eingescannten Belege (so genannte Images) werden anschließend an die Kassen weitergeleitet (für eine detaillierte Darstellung zum Weg des Rezeptes s. Hoffmann et al., 2008a). Unterschiede gibt es in der Abrechnung von Nicht-Fertigarzneimitteln, wie beispielsweise individuell in der Apotheke hergestellte Salben und Lösungen, und den überwiegend eingesetzten Fertigarzneimitteln. Letztgenannte werden in abgabefertigen Packungen auf den Markt gebracht und sind mit einer für jedes marktverfügbare Fertigarzneimittel eindeutigen siebenstelligen Pharmazentralnummer (PZN) gekennzeichnet. Bei der elektronischen Erfassung der Rezepte bleibt der Verordnungstext unberücksichtigt, die PZN ist allerdings erfasst und über Referenzlisten lassen sich weitere Informationen zum Arzneimittel gewinnen (z.B. Artikelname, Packungsgröße, Darreichungsform, Hersteller, Preis). Dies ist einerseits für Auswertungszwecke, aber andererseits auch für die Krankenkasse selbst von enormer Wichtigkeit, da beispielsweise erst dann Rabatte von Herstellern abgefordert werden können. In Apotheken abgegebene Nicht-Fertigarzneimittel werden mittels so genannter Sonder-PZN abgerechnet. Die verschiedenen Sonder-PZN können der Technischen Anlage 1 zur Vereinbarung über die Übermittlung von Daten im Rahmen der Arzneimittelabrechnung gemäß § 300 SGB V entnommen werden (TA 1, 2009). In der Apotheke hergestellte Zubereitungen mit Zytostatika (Rezepturen), also überwie-

gend zur Behandlung von Krebs (Chemotherapie) eingesetzte Mittel, werden über das Sonderkennzeichen 9999092 abgerechnet. Bis zum Jahr 2009 waren bei der Abrechnung solcher Rezepturen neben dem Preis in der Regel keinerlei weitere Informationen zu den verwendeten Medikamenten vorhanden.

### **Änderungen durch die 15. AMG-Novelle**

Am 23. Juli 2009 ist die 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) in Kraft getreten. Mit dem Ziel, Kosten zu reduzieren und die Transparenz zu erhöhen, hat das Bundesministerium für Gesundheit damit grundlegende Änderungen für die Abrechnung und Preisbildung von parenteralen Zytostatika-Rezepturen sowie weiteren parenteralen Rezepturen (dies sind beispielsweise Schmerzmittel, Ernährungslösungen, Antibiotika) beschlossen. Seit Januar 2010 muss den Apothekenrechenzentren auch die PZN der tatsächlich verwendeten Fertigarzneimittel übermittelt werden. Dazu wird von der Apotheke in die erste so genannte Dispensierzeile (pro Rezept können bis zu drei verschiedene Arzneimittel verordnet und abgerechnet werden, bei Rezepturen und Hilfsmitteln darf jedoch nur eine Position verordnet werden) wie bisher die Sonder-PZN und der jeweilige Preis gedruckt. Auf die zweite und dritte Zeile wird eine per Software u.a. aus Institutskennzeichen der Apotheke und PZN der eingearbeiteten Präparate ermittelte 40-stellige Prüfsumme eingetragen. Weiterhin wurde für solche Rezepte eine Transaktionsnummer (so genannte Rezept-ID) eingeführt, die auf den rechten oberen Teil des Rezeptes zu drucken ist. Diese ist neunstellig (inklusive Prüfziffer an der letzten Stelle), darf innerhalb einer Apotheke für mindestens drei Jahre nicht doppelt auftreten und dient der Zuordnung des Rezeptes zum begleitenden Datensatz (TA 1, 2009). Zudem muss die Richtigkeit dieser Angaben mit der Unterschrift der Apotheke auf dem Rezept bestätigt werden. Mit der Weitergabe der Rezepte sind dem Rechenzentrum nun von der Apotheke zusätzlich die elektronischen Datensätze, in denen sich die PZN der eingearbeiteten Fertigarzneimittel befinden, parallel zu den Rezepten zu übermitteln.

Wichtige Änderungen zum Januar 2010 betrafen auch die Preisbildung. Fertigarzneimittel, die in Zytostatika-Rezepturen verarbeitet wurden, sind seitdem von den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) befreit. Beim Einkauf können alle Apotheken Barrabatte aushandeln. Zuvor galten hier für öffentliche Apotheken mit Zytostatika-Herstellung feste Einkaufspreise, entsprechend der festgelegten Handelsspannen bzw. der Listenpreise. Krankenhausapotheken konnten hingegen ihre Konditionen frei mit den Herstellern verhandeln, allerdings nur für die Arzneimittelversorgung in Kliniken der versorgten Häuser. Während die Apotheken beim Einkauf also an der langen Leine gelassen werden, zwingt man sie bei der Abrechnung in ein enges Korsett (apotheke adhoc, 2010a). Die eingesetzten Mengen müssen milligrammgenau abgerechnet werden. Einen prozentualen Zuschlag auf Fertigarzneimittel (drei Prozent) gibt es seit dem 1. Januar 2010 nicht mehr, stattdessen ist bei generischen Arzneimitteln ein Abschlag in Höhe von 10% bzw. 35% (Calciumfolinatlösungen) auf den zweitgünstigsten Apothekeneinkaufspreis gemäß Lauer-Taxe zu berücksichtigen. Bei patentgeschützten Fertigarzneimitteln ist kein Abschlag zu gewähren, bei nicht patentgeschützten Medikamenten, bei denen kein anderes Fertigarzneimittel abgegeben werden darf (z.B. aut-idem-Verbot) beträgt der Abschlag ein Prozent. Zudem ist für die Herstellung zytostatikahaltiger Zubereitungen pro applikationsfertiger Einheit ein fester Zuschlag von 69 Euro abrechnungsfähig. Dieser „Arbeitspreis“ wurde gegenüber der alten Regelung (53 Euro) angehoben, die prozentualen Rabatte wurden jedoch neu eingeführt. Durch die Weitergabe der eingearbeiteten PZN wird auf diese auch ein Herstellerabschlag für die Kassen gewährt (in Höhe von sechs Prozent). Die pharmazeutischen Unternehmen mussten vorher keine Abschläge auf Fertigarzneimittel gewähren, die in Rezepturen verarbeitet wurden, da die entsprechenden Informationen nicht vorlagen. Offenbar um Verluste abzufedern, haben einige Hersteller die Preise onkologischer Präparate in den Monaten nach Inkrafttreten der 15. AMG-Novelle in Höhe des Herstellerrabatts angehoben (z.B. Mabthera® von Roche).

## Zytostatika: Ein riesiges Geschäft

Zytostatika sind ein für die Kassen zunehmend „belastender“ Bereich. Insgesamt haben sich die Ausgaben der GKV für die in Apotheken abgegebenen Nicht-Fertigarzneimittel seit 1993 um den Faktor 4,8 erhöht (von 1993 noch 851 Mio. Euro auf 4,1 Mrd. Euro im Jahr 2008). Im selben Zeitraum nahm der Fertigarzneimittelumsatz von 15,1 Mrd. Euro lediglich auf 26,7 Mrd. Euro zu (Anstieg um den Faktor 1,8). Im Jahr 2008 machten Zytostatika-Rezepturen in der GKV 37,9% des Umsatzes von Nicht-Fertigarzneimitteln aus und waren damit der mit Abstand größte Ausgabenblock in diesem Bereich (Schwabe & Paffrath, 2009). Leider fehlen aus den Vorjahren solche Aufschlüsselungen, allerdings scheint es eher unwahrscheinlich, dass andere Kostengruppen wie z.B. Hilfsmittel für diesen Anstieg verantwortlich sein könnten. Durchschnittlich kostet die GKV jede Verordnung einer Zytostatika-Rezeptur 639,42 Euro, der Gesamtumsatz liegt bei 1,56 Mrd. Euro. Als Fertigarzneimittel werden Zytostatika hingegen vergleichsweise selten verordnet (Schwabe & Paffrath, 2009).

Insgesamt sind rund 400 Apotheken in Deutschland an der Herstellung von Zytostatika-Rezepturen beteiligt (apotheker adhoc, 2010d). An anderen Stellen findet man sogar noch niedrigere Angaben, nämlich etwa 300 (Dettling, 2009). Es ist nicht klar, inwieweit bei diesen Zahlen auch Krankenhausapotheken berücksichtigt wurden. Dem Verband der zytostatika-herstellenden Apotheker und Apothekerinnen mit Sterillabor in öffentlichen Apotheken (VZA e.V.) gehören sogar nur 240 Apotheken an (Auszählung der Mitglieder unter [www.vza-info.de/mitglieder/](http://www.vza-info.de/mitglieder/) zum 01.05.2010). Insgesamt findet die Zytostatika-Zubereitung aber in einer begrenzten Anzahl Apotheken statt, was vor allem mit den dafür erforderlichen infrastrukturellen Voraussetzungen zusammenhängt. So sollte beispielsweise ein gesonderter Raum mit Schleusenzugang vorhanden sein und für die Herstellung müssen spezielle Sicherheitswerkbänke mit laminarer Luftströmung (deshalb auch Laminar Flow genannt) genutzt werden. Diese dienen nicht nur der Sterilität, sondern auch dem Mitarbeiterschutz (BAK, 2008; BGW, 2008).

Besonderes öffentliches Aufsehen erlangten die Zytostatika herstellenden Apotheker in letzter Zeit vor allem durch den Vorwurf des Betrugs. Seit 2007 laufen Ermittlungen gegen etwa 100 Apotheken, die über Jahre hinweg in Deutschland nicht zugelassene Zytostatika (teilweise aus Drittländern) zu günstigen Preisen bei speziellen Lieferanten bestellt, in Rezepturen verarbeitet und den Kassen dann als Originalware abgerechnet haben. Weil einer dieser Händler im dänischen Holmsland ansässig ist, wird dieser „Skandal“ auch als Holmsland-Affäre bezeichnet (apotheker adhoc, 2010e). Dieses Betrugsgeschäft schien über mehrere Jahre gut zu laufen, bis der Pharmahändler selbst skeptisch wurde, als ihm Fälschungen aus Dubai zu billig verkauft wurden. Bei den oben genannten Angaben zur Anzahl Zytostatika herstellender Apotheken wird schnell klar, dass es sich nicht mehr um Einzelfälle handelt. Bei einigen Präparaten existieren auch in Deutschland zugelassene Reimporte oder Generika zu günstigeren Preisen. Somit wäre schon die „einfachste“ Art dieser Betrugsmasche, solche Mittel zu verarbeiten und der Kasse das Originalpräparat in Rechnung zu stellen. Diese Vorkommnisse waren sicherlich ein wichtiger Grund, durch die AMG-Novelle die Herstellung und auch den Einkauf reglementierter zu gestalten. Ein weiterer Punkt betrifft so genannte „Verwürfe“, diese sollen am praktischen Beispiel im übernächsten Abschnitt näher erläutert werden.

### **Analyse von Zytostatika-Rezepturen**

Im ersten Halbjahr 2009 wurden für die GEK etwa 20.000 Positionen mit Zytostatikarezepturen abgerechnet (Sonder-PZN: 9999092). Hieraus wurde eine Zufallsstichprobe von fünf Prozent gezogen und die entsprechenden Images der Rezepte in der Kasse gesichtet. Ein solches Vorgehen haben wir schon mehrfach angewendet, um z.B. Transparenz im Bereich der Rezepturen mit Bisphosphonaten zu erhalten (Hoffmann et al., 2008b). Es wurde allein der Verordnungstext erhoben und daraus Informationen zu Wirkstoff(en) und Trägerlösungen ermittelt.

Insgesamt umfasste die Stichprobe 982 Positionen, von denen sechs nicht ausgewertet werden konnten (Image nicht auffindbar, Verordnungstext unleserlich, Irrläufer). Bei lediglich 21 Rezepturen (2,2%) wurde mehr als ein aktiver Wirkstoff eingearbeitet, wobei es sich dabei größtenteils um Folsäurepräparate handelt. Folsäure wirkt synergistisch mit 5-Fluorouracil (5-FU) zusammen und verstärkt dessen zytostatische Wirkung. Als Trägerlösung wurde für 621 Positionen isotone Kochsalzlösung, 116-mal Glukose und zweimal Wasser für Injektionszwecke verordnet. Für das verbleibende Viertel der Zubereitungen wurde entweder keine Trägerlösung verschrieben oder sie war auf Basis des Verordnungstextes nicht erkennbar.

Es bestätigt sich, dass der Markt der Zytostatika eine überschaubare Anzahl Wirkstoffe umfasst, insgesamt waren dies nur 32 (s. Tabelle 2.3.1). Eine erhebliche Konzentration (nämlich 79,6%) entfällt auf zehn Wirkstoffe, wobei Fluorouracil bereits fast ein Drittel aller Verordnungen ausmacht (27,1%). Auf diese zehn Wirkstoffe beschränken sich die folgenden detaillierteren Analysen. Obwohl es sich bei diesen Mitteln per Definition um Zytostatika handelt, ist eine sehr breite Verteilung der Preise zu erkennen, die von durchschnittlich 87,21 bzw. 165,22 Euro pro Verordnung von Cyclophosphamid bzw. Fluorouracil auf bis zu 1.402,86 bzw. 1.596,04 Euro für Paclitaxel bzw. Docetaxel variieren (s. Tabelle 2.3.2).

Diese zehn Wirkstoffe lassen sich unterteilen in alkylierende Zytostatika (Cyclophosphamid, Oxaliplatin, Carboplatin), Mitosehemmstoffe (Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel), Antimetabolite (Fluorouracil, Gemcitabin) und Topoisomerase-Hemmstoffe (Irinotecan) sowie zytostatisch wirksame Antibiotika (Doxorubicin). Alkylierende Substanzen bauen bestimmte Moleküle (Alkylgruppen) in das Erbgut ein und verhindern so letztlich die Zellteilung. Cyclophosphamid ist hier der am häufigsten verwendete Wirkstoff und für die Behandlung diverser Krebsarten (z.B. Leukämie) zugelassen. Die hier genannten Platin-Komplexe werden u.a. bei Darmkrebs in der Kombination mit Fluorouracil/Folsäure (Oxaliplatin) und bestimmten

Formen des Lungenkrebes (Carboplatin) angewendet. Mitosehemmstoffe blockieren Vorgänge bei der Teilung des Zellkerns. Die hier genannten Wirkstoffe dieser Gruppe kommen neben bestimmten Lungenkrebs-Formen unter anderem bei Brust-, Eierstockkrebs und damit typischen Krebsarten der Frau zur Anwendung, weshalb der Männeranteil bei Vinorelbin, Paclitaxel und Docetaxel relativ gering ist (s. Tabelle 2.3.3). Antimetabolite verdrängen natürliche Stoffwechselbausteine im Körper und stören so die (Krebs-) Zellteilung. Das am häufigsten in Zytostatika-Rezepturen eingearbeitete Flurouracil (27 %, n=264; s. Tabelle 2.3.1) wird bei Magen-, Darm-, Brust- und Bauchspeicheldrüsenkrebs eingesetzt, Gemcitabin z.B. bei Krebs der Bauchspeicheldrüse und Eierstöcke. Doxorubicin besitzt ein breites Wirkspektrum (Lymphome, Leukämie, Karzinome, Sarkome). Irinotecan ist für die Darmkrebs-Therapie zugelassen.

**Tabelle 2.3.1 In Zytostatika-Zubereitungen eingearbeitete Wirkstoffe (n=976)**

Wirkstoff	ATC-Code	Anzahl	Anteil	Kumulativer Anteil
Fluorouracil	L01BC02	264	27,05%	27,05%
Gemcitabin	L01BC05	82	8,40%	35,45%
Paclitaxel	L01CD01	78	7,99%	43,44%
Cyclophosphamid	L01AA01	73	7,48%	50,92%
Irinotecan	L01XX19	70	7,17%	58,09%
Oxaliplatin	L01XA03	67	6,86%	64,96%
Docetaxel	L01CD02	44	4,51%	69,47%
Doxorubicin	L01DB01	41	4,20%	73,67%
Carboplatin	L01XA02	29	2,97%	76,64%
Vinorelbin	L01CA04	29	2,97%	79,61%
Cisplatin	L01XA01	28	2,87%	82,48%
Epirubicin	L01DB03	28	2,87%	85,35%
Vincristin	L01CA02	20	2,05%	87,40%
Bortezomib	L01XX32	17	1,74%	89,14%
Etoposid	L01CB01	16	1,64%	90,78%
Bendamustin	L01AA09	14	1,43%	92,21%
Topotecan	L01XX17	12	1,23%	93,44%
Pemetrexed	L01BA04	8	0,82%	94,26%
Mitomycin	L01DC03	7	0,72%	94,98%
Bleomycin	L01DC01	6	0,61%	95,59%
Fludarabin	L01BB05	6	0,61%	96,21%
Mitoxantron	L01DB07	6	0,61%	96,82%
Temsirolimus	L01XE09	6	0,61%	97,44%
Azacitidin	L01BC07	5	0,51%	97,95%
Dacarbazin	L01AX04	5	0,51%	98,46%
Calciumfolinat	V03AF03	3	0,31%	98,77%
Treosulfan	L01AB02	3	0,31%	99,08%
Vinblastin	L01CA01	3	0,31%	99,39%
Ifosfamid	L01AA06	2	0,20%	99,59%
Methotrexat	L01BA01	2	0,20%	99,80%
Asparaginase	L01XX02	1	0,10%	99,90%
Cytarabin	L01BC01	1	0,10%	100,00%

**Tabelle 2.3.2 Verteilung der Preise für die TOP-10 Wirkstoffe**

Wirkstoff	Mittelwert	Preis (in €)		
		Q25	Q50 (Median)	Q75
Fluorouracil	165,22	70,75	144,56	182,93
Gemcitabin	661,08	589,77	641,97	744,49
Paclitaxel	1.402,86	900,99	1.217,98	1.853,01
Cyclophosphamid	87,21	82,61	86,38	95,72
Irinotecan	786,54	525,75	728,29	1.051,23
Oxaliplatin	918,59	600,80	869,70	1.103,19
Docetaxel	1.596,04	1.055,32	1.713,41	2.042,62
Doxorubicin	727,21	238,40	289,27	360,35
Carboplatin	347,79	264,08	379,90	425,10
Vinorelbin	251,56	190,91	244,19	280,56

**Tabelle 2.3.3 Alter, Geschlecht und Facharztgruppe für die TOP-10 Wirkstoffe**

Wirkstoff	Ø Alter (SD)*	Anteil Männer*	Anteil Verordnungen durch Onkologen*
Fluorouracil	63,1 (10,2)	64,4%	61,8%
Gemcitabin	66,0 (8,8)	51,2%	57,5%
Paclitaxel	59,2 (12,3)	26,9%	46,0%
Cyclophosphamid	57,5 (13,6)	24,7%	47,0%
Irinotecan	63,7 (9,7)	72,9%	59,3%
Oxaliplatin	61,7 (11,7)	70,2%	69,5%
Docetaxel	57,8 (12,4)	31,8%	42,9%
Doxorubicin	58,2 (12,4)	39,0%	41,2%
Carboplatin	67,7 (8,0)	42,9%	59,1%
Vinorelbin	62,2 (13,7)	24,1%	52,0%

\* Missings bei Patientenidentifikation (n=3) bzw. der Facharztzuordnung (n=100)

Ein Nebenbefund unserer Untersuchung ist, dass sich in Routinedaten zu einem relevanten Teil der Zytostatikazubereitungen keine gültigen lebenslangen Arztnummern (LANR) befinden, über die sich eine Subspezialisierung Onkologie/Hämatologie erkennen lässt. Hierbei scheint es sich größtenteils um Klinikambulanzen zu handeln.

## „Gewinnoptimierung“ durch (keinen) Verwurf

Wie bereits oben beschrieben, müssen seit 1. Januar 2010 die für die Zytostatikazubereitungen eingesetzten Mengen milligrammgenau (wie vom Arzt verordnet) abgerechnet werden. Ein eventueller Verwurf (also der verbleibende Rest) ist jedoch abrechnungsfähig, wenn der Anbruch nicht mehr haltbar ist. Die Apotheke muss zudem bei der Packungsgrößenauswahl die zum Zeitpunkt der Herstellung für die jeweilige Rezeptur wirtschaftlichste Variante wählen. Auch diese Regelung sollte die Hintertür für „Gewinnoptimierungsstrategien“ cleverer Apotheker schließen. Diese Möglichkeit besteht nicht für alle Zytostatika in gleichem Umfang, wir wollen sie im Folgenden für den Wirkstoff Bortezomib (Velcade®) demonstrieren. In Tabelle 2.3.4 sind alle 17 Verordnungen aus unserer Rezeptstichprobe mit diesem Wirkstoff dargestellt. Bortezomib ist als Fertigarzneimittel in den Dosierungen 1mg bzw. 3,5mg auf dem Markt. Die im ersten Halbjahr 2009 für die Berechnung relevanten Apothekeneinkaufspreise liegen bei 412,92 bzw. 1.256,73 Euro (Preisstand: Juni 2009). Die individuell auf einem Rezept verordneten Dosierungen variierten zwischen 1,6mg und 4x2,6mg (=10,4mg). Wenn die Apotheke wie bei Rezept (1) also für 1,6mg eine Durchstechflasche mit Trockenpulver zu 3,5mg abrechnet und „zufällig“ noch eine weitere Rezeptur mit diesem Wirkstoff zubereitet, verbleiben ihr noch ganze 1,9mg, die sie weiterverwenden kann. In der Praxis rechnete die Apotheke für diese zweite Verordnung ein weiteres mal den vollen Preis ab. Diese „zahl 2, nimm 1“ Taktik ist gerade im hochpreisigen Bereich der Zytostatika eine „Gewinnoptimierungsstrategie“ der Apotheken im rechtlichen Graubereich gewesen, mit denen im genannten Beispiel bereits über 1.000 Euro zusätzlich für nur 2(!) Rezepturen durch clevere Abrechnung dazu verdient werden konnten. Besonders dreist ist jedoch, wenn die Apotheken für 1,6mg oder 2mg die 3,5mg Darreichungsform abrechnen, obwohl eine Kombination mit 2x1mg für die Krankenkasse der wirtschaftlichere Weg gewesen wären. Für die Apotheke aber eben nicht! Nicht ohne Grund kontrollieren die Krankenkassen gerade solche hochpreisigen Rezepturen und, wie auch

in Tabelle 2.3.4 gezeigt, retaxieren unplausibel erscheinende Abrechnungen. Wahrscheinlich tun dies aber nicht alle Kassen bzw. es können auch nicht alle Rezepturen nachgeprüft werden, zumal diese Retaxierung nicht automatisiert werden kann, sondern den Zugang zum Originalrezept erfordert. Die sicherste Geldquelle bei unseren Beispielen ist jedoch das Rezept (16). Bei den Verordnungen zu 1,6mg könnte es schlimmstenfalls doch sein, dass der Anbruch tatsächlich verworfen werden muss, weil keine weitere Rezeptur benötigt wird und das bereits aufgelöste Pulver nur begrenzt haltbar ist. Bei Rezept (16) werden gleich viermal 2,37mg verordnet (insgesamt 9,48mg), der Apotheker ist also „gezwungen“, auch viermal 3,5mg abzurechnen. Unter dem Strich hat er hier sogar schon nach drei Ampullen (insgesamt 10,5mg) noch gut 1mg Wirkstoff übrig.

**Tabelle 2.3.4 Alle Verordnungen mit dem Wirkstoff Bortezomib**

Rezeptnummer	Verordnet wurde	Abgerechnet wurde	Bezahlt wurde
(1)	1,6mg	1.295,02 €	931,08 €
(2)	1,6mg	1.295,02 €	931,08 €
(3)	1,6mg	1.295,02 €	1.295,02 €
(4)	2mg	1.075,72 €	1.075,72 €
(5)	2mg	1.490,67 €	1.075,94 €
(6)	2mg	1.491,03 €	1.001,96 €
(7)	2,2mg	1.470,57 €	1.470,57 €
(8)	2,2mg	1.492,44 €	1.471,07 €
(9)	2,2mg	1.492,44 €	1.470,07 €
(10)	2,3mg	1.399,95 €	1.380,53 €
(11)	2,4mg	1.491,69 €	1.491,69 €
(12)	2,5mg	1.491,36 €	1.491,36 €
(13)	3mg	1.490,67 €	1.471,07 €
(14)	2x2,6mg (=5,2mg)	2.941,05 €	2.941,05 €
(15)	2x2,6mg (=5,2mg)	2.493,07 €	2.493,07 €
(16)	4x2,37mg (=9,48mg)	5.405,60 €	5.542,24 €
(17)	4x2,6mg (=10,4mg)	5.965,82 €	5.965,82 €

## **Fazit: Qualität, Wirtschaftlichkeit und Ortsnähe sichern**

Die Regelungen der 15. AMG-Novelle haben sicherlich zu einer Erhöhung der Transparenz in einem ökonomisch und versorgungsrelevanten Sektor beigetragen, wovon die Kassen zweifellos profitieren. Diskutiert werden muss aber die Art und Weise, wie diese Änderungen in die Versorgung integriert wurden. Weder Apotheken, Softwareanbieter, Rechenzentren noch die Kassen selbst waren hierauf adäquat vorbereitet und mussten quasi über Nacht Lösungsstrategien entwickeln. Hier wäre sicherlich eine längere Planungsphase für alle Beteiligten von Vorteil gewesen.

Die Transparenz und die neue Preisbildung scheinen zunächst mögliche „Gewinnoptimierungsstrategien“ der Apotheker auszuschalten. Auf Anfrage müssen sowohl Hersteller als auch Apotheken den Krankenkassen Auskunft über die tatsächlich ausgehandelten Preise geben. Andererseits bieten sie neue Schlupflöcher. Für Herstellungsbetriebe nach § 13 AMG gilt nämlich keine solche Auskunftspflicht. Eine Strategie der Apotheken, die Regelungen zu umgehen, kann darin liegen, Herstellungsbetriebe zu gründen und die Ware günstig im Ausland einzukaufen. Genaue Zahlen über die Rezepturbetriebe gibt es nicht; der Bundesverband der Rezeptur-Herstellbetriebe (BRH) hat aktuell elf Mitglieder, daneben gibt es eine Handvoll weiterer Betriebe. Schätzungen zufolge wird jede fünfte der in Deutschland abgerechneten Spezialrezepturen in einem der so genannten Compounding-Zentren angefertigt. Im GKV-Bereich entspricht das, bezogen auf die Zahlen des Arzneiverordnungs-Reports, 620.000 Rezepturen im Jahr 2008 (apotheker adhoc, 2010f). Die (möglicherweise eigene) öffentliche Apotheke wird vom Herstellungsbetrieb beliefert und fungiert dabei als Zwischenhändler. Zudem besteht die Gefahr, dass Pharmafirmen Zytostatika-Herstellungsbetriebe aufkaufen und so verstärkt Einfluss auf die Preise nehmen. Unter diesen Gesichtspunkten ist auch die Transparenz gefährdet, da die von den Herstellungsbetrieben gelieferten Anfertigungen nicht so aufgeschlüsselt dokumentiert werden müssen, wie bei einer Rezepturherstellung im Apothekenlabor. Für die Zytostatika-Herstellung

in kleinen Apotheken könnte die neue Regelung das Aus bedeuten. Diese können in der Regel nicht in der Weise Rabatte aushandeln wie Großbetriebe. Bei einem gleichzeitig hohen Fixkostenanteil rentiert sich die Parenteralia-Produktion möglicherweise nicht mehr. Insofern kann die 15. AMG-Novelle in diesem Zusammenhang zu einer Oligopolisierung führen, bei der nur noch wenige Großbetriebe den Markt bestimmen. Eine ortsnahe Versorgung ist unter diesen Gegebenheiten nicht mehr möglich. Andererseits spricht jedoch der Qualitätsgedanke eher für größere Einrichtungen. Offensichtlich nicht mehr möglich sind „Gewinnoptimierungsstrategien“ wie sie am Beispiel Bortezomib gezeigt wurden. Eventuell haben sich einige große Apotheken deshalb über die neue Preisbildung beklagt, da sie nicht offen über die jetzt verloren gegangenen „Zusatzverdienste“ klagen konnten.

Wenn überhaupt sind durch die Änderungen wahrscheinlich nur kurzfristig Einspareffekte zu spüren, langfristig dürfte die derzeitige Regelung nicht zu Kostenersparnissen führen, sondern möglicherweise eher das Gegenteil bewirken, wenn die Schwächen der Regelung von Pharmaunternehmen und cleveren Apotheken ausgenutzt werden. Zudem bedeutet diese Regelung bisher für die Kassenseite nicht den immer wieder paradigmatisch angepriesenen Wettbewerb: Die Preise werden zwar anders gebildet, unterscheiden sich zwischen den Apotheken jedoch nicht. Einzig die Apotheken können ihre Umsätze durch Verhandlungen optimieren. Für die Kassen wären Rabattverträge mit den Herstellern oder den Apotheken möglich. Interessanterweise meldete apotheke adhoc (2010c) am 26. März 2010 dann sogar, dass die neue Preisbildung für Zytostatika vom BMG erneut geprüft wird, nämlich dahingehend, ob die wirtschaftlichen Verbesserungen tatsächlich eingetreten sind. Dazu sind natürlich wenige Monate nach Einführung noch keine Daten vorhanden. Dies zeigt jedoch, wie erschreckend „aus dem Bauch“ heraus gesundheitspolitische Entscheidungen getroffen werden und wie wenig man sich, ähnlich wie bei den Rabattverträgen (s. Hoffmann et al., 2009), über die kritische Überprüfung der Steuerungswirkung Gedanken macht. Stabile

Rahmenbedingungen für die Arzneimittel- und Zytostatikaversorgung sehen sicherlich anders aus!

Durch die 15. AMG-Novelle wurde es auch möglich, dass die AOK Berlin-Brandenburg im Januar 2010 die Versorgung ihrer Versicherten mit parenteralen onkologischen Zubereitungen europaweit (!) ausgeschrieben hat. Bis Mitte April konnten die Apotheken ihre Angebote für die insgesamt 13 Losgebiete in Berlin einreichen. Wer den Zuschlag erhält, ist alleiniger Vertragspartner der AOK im jeweiligen Gebietslos und entsprechend exklusiv für die Versorgung der ambulant behandelnden Ärzte zuständig. Dabei sollten die (möglichst niedrigen) Preise jenseits der gesetzlichen Vorgaben verhandelt werden. Allerdings umgeht die AOK damit natürlich die im Dezember 2009 vereinbarte Hilfstaxe und die damit oben beschriebene Preisbildung. Nach Ansicht der Vergabekammer des Bundes ist die Ausschreibung jedoch rechtmäßig (apothek e adhoc, 2010b). Interessanterweise sind es dann doch wieder die Zytostatika herstellenden Apotheker, hier die Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP e.V.), die eine Unterschriftensammlung mit dem eingängigen Titel „Der niedrigste Preis ist die teuerste Lösung“ gegen diese Ausschreibung ins Leben gerufen haben (DGOP, 2010). Die Ironie dabei ist: Es wird u.a. die Gewährleistung der Arzneimittel- und Therapiesicherheit als Argument ins Rennen geschickt. Jene Sicherheit also, die durch die Verwendung von in Deutschland nicht zugelassenen Präparaten bei der Holmsland-Affäre wissentlich kleiner geschrieben wurde als der billigste Preis, der für die Apotheken die umsatzstärkste Lösung war. Als weiteres für den Außenstehenden schlagendes Argument wird die persönliche orts- und zeitnahe Beratung und kontinuierliche Betreuung der Krebspatienten angeführt. Tatsächlich sind Zytostatikazubereitungen die laut Apothekengesetz (ApoG §11) einzigen Arzneimittel, die unter Umgehung des Patienten unmittelbar an den Arzt abgegeben werden dürfen. In der Praxis bedeutet eine solche Rezeptzuweisung, dass der Betroffene selbst zu keinem Zeitpunkt Rezept oder Präparat in den Händen und damit auch gar keinen direkten Kontakt zur Apotheke hat. Eine Weiterentwicklung von direkten

Ausschreibungen zytostatikahaltiger Rezepturen könnte die direkte Preisverhandlung zwischen Krankenkassen und Herstellern sein. Apotheken und Herstellerbetriebe würden keinerlei Umsätze mit den onkologischen Arzneimitteln erzielen, die Verrechnung der Arzneimittelkosten würde zwischen den Krankenkassen und den Herstellern erfolgen. Im Gegenzug erhalten die Apotheken und Herstellerbetriebe für ihre Dienstleistungen eine pauschale Vergütung, womit eine – wie oben beschriebene – Gewinnoptimierung nicht mehr möglich wäre.

Insgesamt darf aber nicht vergessen werden, dass eine orts- und zeitnahe Zytostatikaherstellung entscheidende Vorteile hat: Es kann flexibel reagiert werden (z.B. wenn die Chemotherapie abgesagt oder verschoben wird) und zudem entfallen zusätzliche Transportkosten und -risiken. Eine solche Versorgung ist im Idealfall gewährleistet, wenn die Herstellung direkt in der Praxis erfolgt, wo der Patient auch seine Chemotherapie erhält. Dieses Prinzip wäre gerade für größere onkologische Praxen oder MVZs (Medizinische Versorgungszentren) denkbar. Die Zubereitung der lediglich in Trägersubstanz aufzulösenden Fertigarzneimittel kann bei Vorhandensein der erforderlichen Infrastruktur genauso dort durch speziell ausgebildetes Personal gewährleistet werden. Allerdings müssten hierzu Anreize geschaffen werden, da im Moment die Lieferung aus Apotheken für den Arzt die effizienteste Lösung ist.

### **3 Spezielle Analysen zu den einzelnen Indikationsgebieten**

#### **3.1 Brustkrebserkrankungen bei Frauen und der Einfluss der Hormontherapie in und nach den Wechseljahren**

**Cornelia Gerdau-Heitmann**

##### **Einleitung**

Brustkrebserkrankungen bei Frauen stellen nach wie vor in Deutschland die häufigste Krebserkrankung dar. Das Robert Koch-Institut (RKI) geht davon aus, dass die Inzidenz dieser Erkrankung seit den 1980er Jahren um circa 50 % anstieg ist. Besonders ausgeprägt ist dieser Anstieg bei den 50- bis 69-jährigen Frauen. Insgesamt erkranken etwa zehn bis zwölf von hundert Frauen jedes Jahr hieran. Zudem verursacht das Mammakarzinom die meisten krebisbedingten Todesfälle. In Deutschland betrifft dies jährlich etwa 18.000 Frauen, auch wenn sich die 5-Jahres-Überlebensrate auf nahezu 81 % verbessert hat. Schätzungen des RKI gehen davon aus, dass bei einer gleichbleibenden Inzidenz- als auch Überlebensrate die 5-Jahres-Prävalenz bezogen auf 2010 bei nahezu 250.000 Frauen in Deutschland liegt (RKI, 2010a). Dies verdeutlicht die Relevanz dieser Erkrankung in Bezug auf die Versorgungsforschung.

Als mögliche Risikofaktoren für das Mammakarzinom werden neben genetisch bedingten Ursachen, die jedoch nur fünf bis zehn Prozent der Fälle ausmachen, insbesondere reproduktive Faktoren diskutiert. Hierzu zählen eine frühe Menarche (1. Regelblutung), späte erste Schwangerschaft, geringe Anzahl an Schwangerschaften, kurzes bzw. kein Stillen, sowie eine späte Menopause (letzte Regelblutung). Lebensstilfaktoren, wie Übergewicht bzw. eine Gewichtszunahme postmenopausal, Alkohol, Rauchen und eine geringe körperliche Aktivität sollen ebenfalls das Erkrankungsrisiko erhöhen (Giersiepen et al., 2005). Seit langem gilt zudem die Hormontherapie (HT) in und nach den Wechseljahren als Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs. Insbesondere Studien mit einer ho-

hen Aussagekraft, wie z.B. randomisierte kontrollierte klinische Studien, konnten den Einfluss der Hormone bei der Brustkrebsentstehung signifikant belegen. Das Risiko für eine Brustkrebserkrankung war unter der Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie deutlich höher als unter der Estrogen-Monotherapie (Banks & Canfell, 2009; Verkooijen et al., 2009; RKI, 2010a).

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung soll neben verschiedenen deskriptiven Auswertungen der Versuch unternommen werden, anhand der vorliegenden sekundären Daten den Einfluss der Hormontherapie auf die Brustkrebsentstehung aufzuzeigen.

## **Material und Methoden**

### Datenmaterial

Für die vorliegende Untersuchung wurden verschiedene Versichertendaten herangezogen. Die jährliche Fortschreibung der HT-Prävalenz wurde anhand der Arzneimitteldaten der durchgehend versicherten Frauen im Alter zwischen 40 und unter 100 Jahren durchgeführt. Aus den Verordnungsdaten der GEK für das Jahr 2009 wurden alle für die peri- und postmenopausale HT relevanten Präparate ermittelt, auf ihren Indikationsanspruch (klimakterische Beschwerden bzw. Hormontherapie in den Wechseljahren laut Herstellerangabe) überprüft und nach Marktpräsenz ausgewählt.

Für die darüber hinausgehende Auswertung zum Zusammenhang der HT und einem erhöhten Brustkrebsrisiko wurden alle Frauen einbezogen, die im Jahr 2000 zwischen 50 und 79 Jahre alt und durchgehend versichert waren. Frauen, die im Jahr 2000 eine HT verordnet bekamen oder die Diagnose Brustkrebs aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Anschließend wurde anhand der Verordnungsdaten von 2001 bis 2008 eine mögliche Exposition mit einer HT ermittelt. Die stationären Daten dienen zur Iden-

tifikation der Erkrankung (Brustkrebs ICD-9=174 und ICD-10=C50 bis C50.9).

## Methoden

Berechnet wurden zur besseren Vergleichbarkeit altersspezifische HT-Prävalenzen bzw. altersstandardisierte Werte. Darüber hinaus wurde anhand der stationären Daten die Brustkrebsprävalenz der in dem jeweiligen Jahr durchgehend versicherten Frauen im Alter zwischen 40 und unter 100 Jahren ermittelt. Im Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen der HT und Brustkrebs wurden mit Hilfe des SAS-Programms und der Prozedur Proc Logistic Odds Ratios und deren 95 % Konfidenzintervalle berechnet.

## Ergebnisse

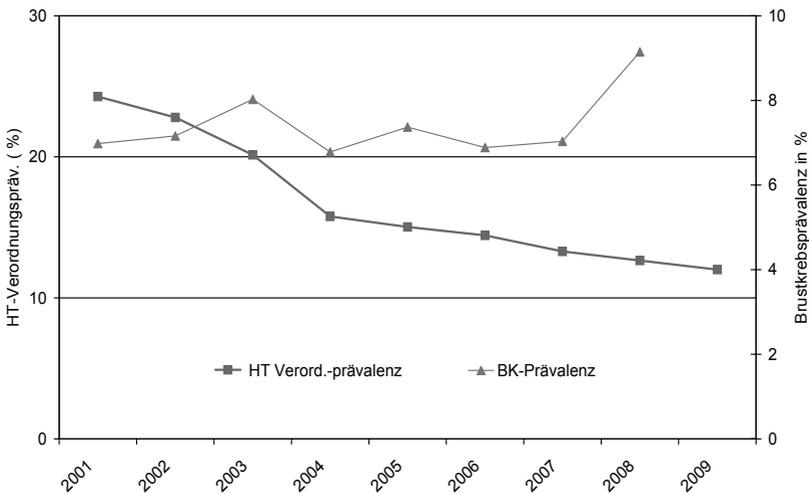
### Prävalenzen zur HT-Verordnung und Brustkrebserkrankung

Im Jahr 2009 waren 840.437 Frauen mindestens 1 Tag bei der GEK versichert. Bei 56.415 konnte mindestens eine Verordnung mit einem Hormonpräparat ermittelt werden. Dies entspricht einer rohen HT-Verordnungsprävalenz von 6,71 %. In Bezug auf die durchgehend versicherten Frauen im Alter zwischen 40 und unter 100 Jahren betrug die rohe Prävalenz 11,86 % (402.280 Frauen und 47.717 mit mindestens einer HT-Verordnung). Zur besseren Vergleichbarkeit sind in Abbildung 3.1.1 die alterstandardisierten Werte für die durchgehend versicherten Frauen dargestellt. Es zeigt sich erneut ein leichter Rückgang bei der HT-Verordnungsprävalenz im Vergleich zum Vorjahr. In Bezug auf das Jahr 2001 lässt sich dagegen nahezu eine Halbierung der HT-Verordnungsprävalenz feststellen. Die Abbildung 3.1.2 zeigt die altersspezifischen HT-Verordnungsprävalenzen. Vergleicht man die Ergebnisse mit denen im Jahr 2001, so zeigt sich, dass im Altersbereich zwischen 50 und unter 70 Jahren nicht mehr jede zweite bis dritte Frau eine Verordnung aufweist, sondern nur noch jede fünfte bis sechste Frau.

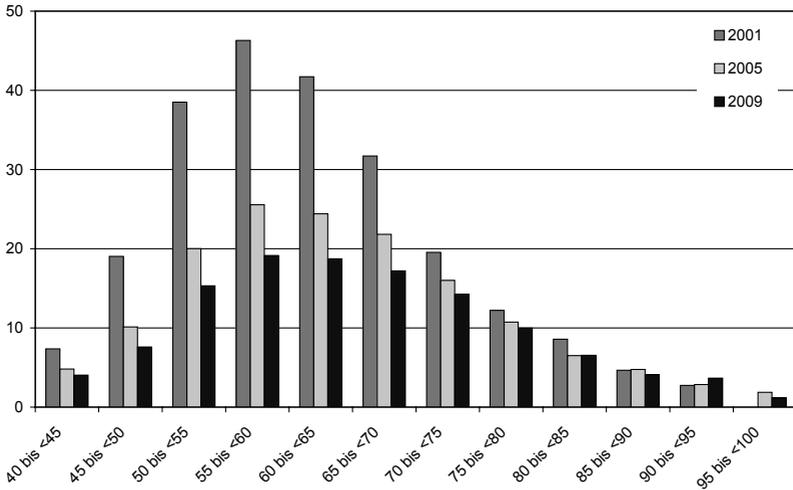
Die daneben dargestellte Brustkrebsprävalenz zeigt zunächst einen Anstieg bis zum Jahr 2003, geht dann zurück (2004) und bleibt zwischen 2005 bis 2007 nahezu konstant. Im letzten Untersuchungsjahr steigt sie dann aber trotz weiter sinkender Anteile der HT wieder deutlich an. Für 2009 liegen noch keine geprüften Daten vor, so dass eine Berechnung der Brustkrebsprävalenz für dieses Untersuchungsjahr nicht möglich war.

Die altersspezifische Darstellung der Brustkrebsprävalenz zeigt nahezu in allen drei ausgewerteten Untersuchungsjahren einen kontinuierlichen Anstieg bis zum Alter von 70 Jahren, danach nimmt sie wieder ab (s. Abbildung 3.1.3).

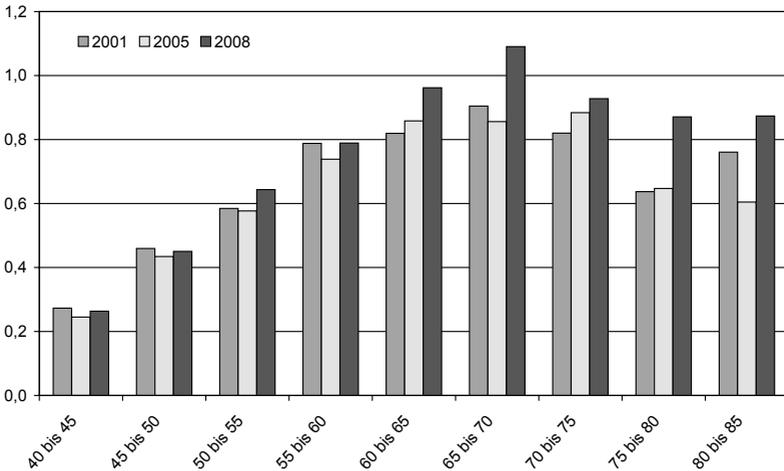
**Abbildung 3.1.1 Altersstandardisierte HT-Verordnungsprävalenz der Jahre 2001 bis 2009 sowie die Brustkrebsprävalenz von 2001 bis 2008**



**Abbildung 3.1.2 Altersspezifische HT-Verordnungsprävalenz der Jahre 2001, 2005 und 2009 in Prozent**



**Abbildung 3.1.3 Altersspezifische Brustkrebsprävalenz der Jahre 2001, 2005 und 2008 in Prozent**



## Auswertungen zum Zusammenhang zwischen der HT und Brustkrebs

Insgesamt 64.586 Frauen erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien. Hier-von konnten 52.568 Frauen bis zum Ende der Untersuchung beobachtet werden. 12.018 Frauen schieden dagegen vorzeitig durch Tod oder Kas-senwechsel aus (Drop out Rate = 18,61 %). Die genaue Verteilung der Altersgruppen zeigt die nachfolgende Tabelle 3.1.1.

**Tabelle 3.1.1 Ausgangspopulation nach Alter im Jahr 2000**

Altersgruppen	Anzahl Frauen
50 bis 54	16.160
55 bis 59	11.684
60 bis 64	12.874
65 bis 69	9.012
70 bis 74	8.445
75 bis 79	6.411
Gesamt	64.586

In Bezug auf den gesamten Untersuchungszeitraum (2001 bis 2008) wur-den 14.779 Frauen ermittelt die mit einer HT begonnen haben (inzidente Hormonanwenderinnen = 22,9%). Der Anteil der Frauen mit einer Estro-gen-Monotherapie im Zeitraum war mit 77,4% deutlich höher als der mit einer Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie (11,7%). Rund 11% der Verordnungen verteilten sich auf Frauen, die sowohl eine Mono als auch eine Kombinationstherapie (Mix) im Zeitraum aufwiesen oder andere The-rapieformen, wie z.B. eine Gestagen-Monotherapie.

Anhand der stationären Daten wurde ermittelt, dass für 1.714 Frauen der Studie die Diagnose Brustkrebs im Zeitraum (2001 bis 2008) verzeichnet wurde (ca. 2,7%). Berücksichtigt wurde hierbei das Datum für die erste Diagnoseaufzeichnung. Dies diente dazu, die Daten zu bereinigen. So wurden Frauen, deren HT erst nach diesem Datum begann (n=113) als nicht exponiert eingestuft. Darüber hinaus wurde die Dosis, gemessen in

DDD (Defined Daily Doses), nur bis zu diesem Datum berücksichtigt. Die mittlere Dosis der Hormonanwenderinnen betrug etwa 250 DDD (Median) bzw. 410 DDD (Mittelwert).

Die Auswertung hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der HT und dem Auftreten der Brustkrebserkrankung wurde mit Hilfe des Statistikprogrammes SAS durchgeführt. Der Risikoschätzer für die HT zeigt hier einen erniedrigten Wert (OR=0.666 s. Tabelle 3.1.2). Im Hinblick auf das Alter und die Dosis (gemessen als DDD) konnte kein Einfluss festgestellt werden. Nur wenn Frauen die Untersuchung vorzeitig verlassen (Drop out), zeigte sich ein erhöhter Wert. Die Auswertungen für die Estrogen-Monotherapie zeigte einen Risikoschätzer von OR=0.619 (95 % KI = 0.522-0.734). Für die Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie ließ sich ein Risikoschätzer von OR=0.696 (95 % KI = 0.449-1.081) ermitteln.

**Tabelle 3.1.2 Ergebnisse der Prozedur Proc Logistic (SAS) zum möglichen Zusammenhang zwischen der HT und Brustkrebs**

Effekt	OR*	95% Konfidenz Grenzen	
		Untere	Obere
Hormone	0.666	0.571	0.778
Alter	1.000	0.995	1.006
DDD	1.000	1.000	1.000
Drop out	1.514	1.355	1.690

\*Wald Confidence Interval for Odds Ratios

## Diskussion

Die Auswertungen zur HT-Verordnungsprävalenz zeigen auch in diesem Jahr einen Rückgang um 0,65 Prozentpunkte auf 12,0% (altersstandardisiert). Im zeitlichen Verlauf wird deutlich, dass die HT-Verordnungsprävalenz insbesondere nach den Veröffentlichungen der Women's Health Initiative Studie (Rossouw, 2002) und der Million Women Study (Beral & Collaborators MWS, 2003) sowie der Einführung der Praxisgebühr (Anfang 2004) zurückging (Heitmann et al., 2007). Vergleicht man die Ergebnisse vom Anfang der Untersuchungen bis heute, so hat sich die Verordnungsprävalenz halbiert. Ähnlich deutliche Rückgänge lassen sich auch international feststellen (Verkooijen et al., 2009; Chlebowski et al., 2009; Faber et al., 2005; de Jong-van den Berg, 2006).

Sehr deutlich zeigt sich dieser Rückgang in den Altersklassen zwischen 45 und 70 Jahren, am stärksten ausgeprägt ist er aber in den Altersklassen zwischen 50 und 65 Jahren und somit in den Altersklassen, die am ehesten Wechseljahrsbeschwerden aufweisen. Als eine mögliche Ursache müssen hierbei Verordnungen in Betracht gezogen werden, die in der Vergangenheit aufgrund anderer Indikationen als Wechseljahrsbeschwerden erfolgt sind, z.B. zur Prävention chronischer Erkrankungen wie Verringerung von Herz-Kreislaufkrankungen oder Demenz. Aufgrund der mittlerweile international neu erstellten Empfehlungen gelten diese Indikationen in der Zwischenzeit jedoch als obsolet (Banks & Canfell, 2009).

Eine weitere Reduktion der HT-Verordnungen ist anzustreben, da diese Therapie mit Gesundheitsrisiken für die Frauen verbunden ist. Der Zusammenhang zwischen der Hormontherapie und der Entstehung von Brustkrebs gilt mittlerweile als belegt (Verkooijen et al., 2009; Chlebowski et al., 2009; Banks & Canfell, 2009; Flesch-Janys et al., 2008; Beral & Collaborators MWS, 2003; Rossouw, 2002). Neben den eindeutigen Beweisen aus wissenschaftlichen Untersuchungen zeigte sich insbesondere in den letzten drei bis vier Jahren ein weiterer Aspekt, der diesen Zusammen-

hang ebenfalls nahelegt. Der Effekt, dass nach den Veröffentlichungen der WHI und MWS in 2002 und 2003 die HT-Verordnungsprävalenz national als auch international zurückgegangen ist (Bestul et al., 2004; Breslau et al., 2003; Ettinger et al., 2003; Haas et al., 2004; Heitmann et al., 2007), scheint sich auch positiv auf die Brustkrebsinzidenz ausgewirkt zu haben (Katalinic et al., 2009; Verkooijen et al., 2009). Mehrere national und international durchgeführte Untersuchungen haben zeigen können, dass die Brustkrebsinzidenz sinkt, wenn auch die HT-Verordnungsprävalenz zurück geht (Ravdin et al., 2007; Kerlikowske et al., 2007; Jemal et al., 2007). Katalinic et al. (2009) konnten in ihrer Arbeit feststellen, dass etwa zwei Jahre nach dem Rückgang der HT-Verordnungsprävalenz auch die Brustkrebsinzidenz sank. Dieser Zusammenhang korrelierte sehr hoch, so zeigten die Regionen mit dem größten Rückgang an Verordnungen auch den größten Rückgang bei den Brustkrebsneuerkrankungen, umgekehrt ließen sich die höchsten Brustkrebsinzidenzraten dort finden, wo im Vorfeld mehr Hormone verordnet wurden.

Anhand der stationären Daten wurden in der hier vorgelegten Untersuchung die Brustkrebsprävalenzen der durchgehend versicherten Frauen im Alter zwischen 40 und unter 100 Jahren näherungsweise berechnet (s. Abbildung 3.1.1). Diese sind natürlich weitaus weniger aussagekräftig als die Brustkrebsinzidenz, geben jedoch einen ersten Überblick über die Entwicklung. Beeinflusst wird die Prävalenz von der Inzidenz, der Sterblichkeit und der Genesung. Die Brustkrebssterblichkeit hat in den vergangenen Jahren kontinuierlich abgenommen und die Überlebensraten haben sich deutlich verbessert (RKI, 2010a; Giersiepen et al., 2005). Dies müsste dazu führen, dass die Prävalenz über die Zeit ansteigt. Es zeigt sich, dass die Prävalenz nach 2003 sinkt und anschließend in etwa gleichbleibt, erst im letzten Untersuchungsjahr steigt diese wieder deutlich an.

In der vorliegenden Arbeit wurde zudem der Versuch unternommen anhand der vorliegenden Daten das mittlerweile belegte Risiko der HT auf

die Brustkrebsentstehung ebenfalls aufzuzeigen. Hierzu wurden Daten von Frauen herangezogen, die im Jahr 2000 durchgehend versichert und zwischen 50 und 79 Jahre alt waren ( $n=104.815$ ). Diese Frauen durften im Jahr 2000 keine Verordnung mit Hormonen bekommen haben und auch die Diagnose Brustkrebs sollte in diesem Jahr nicht dokumentiert sein. Frauen, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen ( $n=40.229$ ). Anhand der Arzneiverordnungsdaten wurde anschließend ermittelt, welche Frauen Hormone im Untersuchungszeitraum von 2001 bis 2008 verschrieben bekamen und welche Frauen in den stationären Daten die Diagnose Brustkrebs aufwiesen. Die Auswertung mit der Prozedur Proc logistic zeigte jedoch einen erniedrigten Wert mit einem  $OR=0,666$  ( $95\% \text{ KI} = 0,571 - 0,778$ ). Die Ursache für dieses Ergebnis dürfte am ehesten im Studiendesign sowie der nicht ausreichenden Datenbasis zu suchen sein. Keinesfalls darf dieses Ergebnis so interpretiert werden, dass Hormone vor Brustkrebs schützen. Zahlreiche Studien mit einer weitaus höheren Aussagekraft haben den umgekehrten Zusammenhang in der Vergangenheit immer wieder belegt (Verkooijen et al., 2009; Chlebowski et al., 2009; Banks & Canfell, 2009; Flesch-Janys et al., 2008; Beral & Collaborators, 2003; Rossouw, 2002). Es bleibt unklar, inwieweit der in anderen Studien diskutierte Effekt, dass Frauen, die eine Hormontherapie durchführen, besser ausgebildet und gesundheitsbewusster sind (Verkooijen et al., 2009), hier Einfluss nimmt. Eine Überprüfung konnte durch die genutzten Daten nicht erfolgen. Es gibt in den Versichertendaten keine Informationen z.B. zum Rauchstatus, BMI oder gar zu reproduktiven Faktoren.

### **Schlussbetrachtung und Fazit**

Erneut lässt sich im Hinblick auf die HT-Verordnungsprävalenz ein Rückgang im Jahr 2009 verzeichnen. Dies ist aus Public Health Sicht erfreulich, gehen doch von der Hormontherapie in und nach den Wechseljahren gravierende Gesundheitsgefahren, wie z.B. das Auftreten von Brustkrebserkrankungen, Thromboembolien bzw. Herz- Kreislauf -Erkrankungen aus.

Der durch fundierte Studien gut belegte Zusammenhang zwischen der HT und der Entstehung von Brustkrebs konnte mit den von uns genutzten Daten nicht gefunden werden. Dagegen weisen Auswertungen anhand der Krebsregister sehr wohl auf einen Zusammenhang zwischen der Behandlungsprävalenz mit HT und der Brustkrebsinzidenz hin. Die Limitationen der hier genutzten Sekundärdaten, die für die Versorgungsforschung zur Verfügung stehen (z. B. Mangel an klinischen und körperlichen Daten der Frauen) sollten daher nicht übersehen werden. Insofern sollte der gefundene erniedrigte Risikoschätzer auch nicht als Schutzfaktor interpretiert werden. Vielmehr lassen die vorliegenden Daten in diesem Zusammenhang keinen Kausalitätsnachweis zu. Im Hinblick auf deskriptive Auswertungen sind sie jedoch sehr wohl geeignet Veränderungen in der Behandlung darzustellen und dienen somit als nützliches Instrument im Bereich der Versorgungsforschung, indem z.B. Unter-, Über- und Fehlversorgung aufgezeigt werden können.

## **3.2 Arzneimitteltherapie des Prostatakarzinoms**

**Klaus Giersiepen**

### **Epidemiologie**

Bei etwa 60.120 Männern wurde im Jahr 2006 in Deutschland ein Prostatakarzinom neu diagnostiziert; etwa 238.500 Männer lebten mit einer Prostatakrebsdiagnose, die bis zu fünf Jahre zuvor gestellt wurde (5-Jahres-Prävalenz, RKI, 2010b).

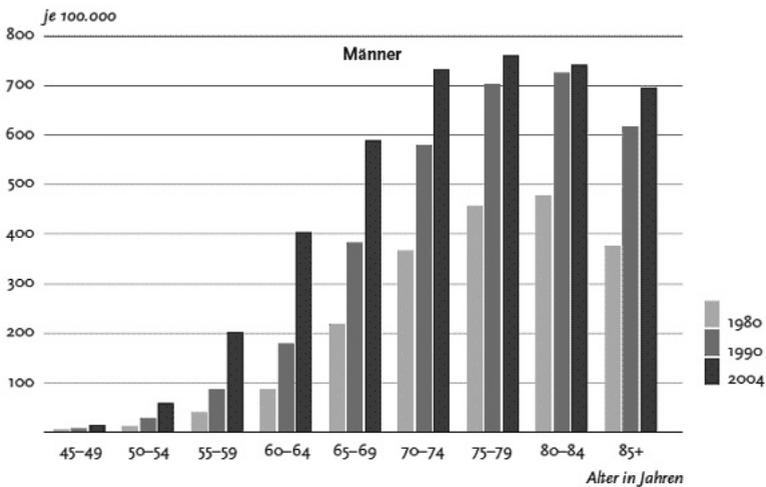
Das Prostatakarzinom ist mit 26% die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland und verursacht etwa zehn Prozent der männlichen Krebssterbefälle (GeKID, 2010). Aus der Relation von Neu-Erkrankungsrate und Sterblichkeit lässt sich bereits ablesen, dass es damit eher zu den langsam verlaufenden und weniger tödlichen Krebserkrankungen gehört als der Durchschnitt der Krebserkrankungen: Die meisten Prostatakarzinompatienten versterben letztlich an einer anderen Todesursache.

Bei zunehmender Lebenserwartung (Deutschland 1985: 71,1 Jahre; 2007: 77,4 Jahre für Männer bei der Geburt, GBE, 2010) erreichen immer mehr Männer ein Alter, in dem sich ein Prostatakarzinom manifestieren kann. Da die Altersgruppe der über 70-Jährigen in den nächsten 15 Jahren künftig noch stark anwachsen wird (destatis, 2009), ist auch mit einer steigenden Anzahl neu diagnostizierter Männer zu rechnen.

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt in Deutschland derzeit 69 Jahre und hat sich zuletzt deutlich in frühere Lebensjahre vorgeschoben: In den Jahren 1984 bis 1993 betrug es noch 74 Jahre (GeKID, 1997/2010). Bei kaum einer Krebserkrankung hat es einen vergleichbaren Anstieg der Inzidenz (Neuerkrankungen) und eine Vorverlagerung zu jüngeren Diagnosejahren gegeben. Dies ist weniger auf eine Zunahme von Risikofaktoren zurückzuführen – über sie ist beim Prostatakarzinom trotz vielfältiger Forschung bislang kaum etwas bekannt – sondern vielmehr als Nebenef-

fekt verstärkter Bemühungen um die Früherkennung zu verstehen und damit der häufiger durchgeführten Diagnostik zuzuordnen. Insbesondere der PSA-Blut-Test auf (Prostata-Spezifisches Antigen) wird asymptomatischen Männern häufig als Screeningtest angeboten. Abbildung 3.2.1 zeigt den Anstieg der Inzidenz in Deutschland im Zeitraum 1980 bis 2004, vor allem bei den 50- bis 74-jährigen Männern, denen häufig der PSA-Test angeboten wird (GeKid, 2010).

**Abbildung 3.2.1 Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Altersgruppen 1980,1990 und 2004: C61 Prostatakarzinom**



Quelle: Gekid, 2010

Der PSA-Test ist gegenwärtig nicht im gesetzlichen Krebsfrüherkennungsangebot enthalten (§ 25 Abs. 2 SGB V), sondern wegen seines eingeschränkten Nutzens bei asymptomatischen Männern nur als IGeL-Angebot abzurechnen. Trotzdem hat sein Einsatz erheblichen Einfluss auf die Nutzung von Leistungen, die in der Folge eines PSA-Befundes von den GKV-Kassen zu erbringen sind, denn auf einen positiven PSA-Test folgt eine Prostata-Biopsie, und bei positiver Biopsie (bestätigtes Prostatakarzinom) kommen verschiedene Therapieoptionen infrage (s.u.). Beim Großteil der per Früherkennung entdeckten Karzinome handelt es sich

um lokalisiert wachsende Tumore, die noch keiner Behandlung bedürfen, außer einer intensiveren ärztlichen Überwachung („Watchful Waiting“ bis zum Auftreten von Symptomen oder „Active Surveillance“ mit regelmäßigen Untersuchungen). Meist werden durch den PSA-Test Tumore entdeckt, die wegen ihres langsamen Wachstums zu Lebzeiten den Patienten nie Beschwerden bereitet hätten, wären sie nicht per Screeningtest entdeckt worden (Überdiagnostik). So konnten Sakr et al. 1993 in Autopsiestudien zeigen, dass 34 % aller Männer bereits in der fünften Lebensdekade histologisch nachweisbare Krebsherde in der Prostata aufweisen. Das Lebenszeitrisiko für eine einschlägige Diagnose beträgt derzeit in Deutschland aber „nur“ 12,3 % (GeKid, 2010). Bei der Differenz würde es sich um Überdiagnosen handeln, würden all diese Karzinome im Screening entdeckt. Dazu käme noch der Abklärungsaufwand von falsch-positiven PSA-Tests. Für die Patienten bedeutet ein früh diagnostiziertes Prostatakarzinom eine Einschränkung der Lebensqualität, auch wenn keinerlei Therapie erforderlich ist.

Zwei große Studien wurden im Jahre 2009 zur Screeningstrategie des PSA-Tests veröffentlicht: In der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) (Schröder et al., 2009) waren in der gescreenten Gruppe fast doppelt so viele Prostatakarzinome (82/1.000) diagnostiziert worden wie in der Referenzgruppe (n=48/1.000). Die organspezifische Mortalität sank signifikant um 20 %, allerdings mussten für einen verhinderten Sterbefall 1.410 Männer gescreent werden und zusätzlich 48 Männer behandelt werden, oft mit erheblichen Therapie-Nebenwirkungen, wie z.B. Blaseninkontinenz und Impotenz.

Der U.S. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial konnte keinen Einfluss der PSA-Screeningstrategie auf die Sterblichkeit des Prostatakarzinoms zeigen (Andriole et al., 2009, Barry, 2009).

## **Das Erkrankungsstadium bestimmt die Behandlungsstrategie für das Prostatakarzinom**

In den USA werden 80% aller Prostatakarzinome so früh diagnostiziert, dass der Tumor sich noch auf das Organ beschränkt (Stadien 1 und 2). Beim lokal fortgeschrittenen Karzinom (Anteil 12%) hat der Tumor die Prostatakapsel durchbrochen (Stadium 3), bei wiederum vier Prozent ist zum Zeitpunkt der Diagnose der Tumor fixiert oder er infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z.B. den Blasenhal, Darm-schließmuskel, Enddarm; oder es liegen regionale oder gar Fernmetastasen vor (Stadium 4). Bei den verbleibenden drei Prozent war das Tumorstadium unbekannt (SEER, 2010).

Für Deutschland gibt es nur regionale Daten zum Tumorstadium: Im Erfassungsbereich des Tumorzentrums München hatte z.B. der Anteil der kleinen Tumoren ohne Metastasen (T1/T2, N0M0) im Zeitraum 1988 bis 1991 bis 1995 bis 1996 von 23,4% auf 46,5% zugenommen (Engel et al., 1998). In Niedersachsen fielen im Jahr 2005 59,1% auf kleine Tumore (T1 und T2), allerdings lag für 27,3% der Tumore keine Klassifizierung vor (EKN, 2009).

Bei einem lokal begrenztem Prostatakarzinom (T1c,T2a in  $\leq 2$  Stanz) und einem PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml sowie einem Gleason-Score  $\leq 6$  bietet sich „Watchful Waiting“ bzw. „Active Surveillance“ als einzige Therapie an. Eine Abkehr von dieser Strategie wird befürwortet, wenn sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt oder sich der Gleason-Score auf  $> 6$  verschlechtert (DGU, 2009). Für diesen Score wird das am häufigsten und das am zweithäufigsten vorkommende histologische Bild des Prostata-Tumorgewebes mit Punktwerten zwischen 1 und 5 (zusammen also zwischen 2 und 10) bewertet. Ein Gleason-Score  $< 7$  steht für eine günstigere, ein Score von  $> 7$  für eine schlechtere Prognose. Die Bewertung des Gleason-Scores ist bei Stanzbiopsien nicht unproblematisch; alternative Verfahren wie die DNA-Zytometrie (Samsel et al., 2005)

haben bis heute keinen etablierten Platz in den Diagnostik-Leitlinien zum Prostatakarzinom gefunden (Heidenreich et al., 2009; NICE, 2009; DGU, 2009).

### **Daten zu Versicherten mit einem Prostatakarzinom**

Für die hier dargestellte Auswertung wurden alle Versicherten einbezogen, die mindestens einen Tag während des Jahres 2008 versichert waren und für die Informationen zum Wohnsitz-Bundesland und zum Alter vorhanden waren (Bezugspopulation: 915.062 Männer). Aus den ambulanten Falldaten wurden alle Datensätze mit ICD10 C61 (Prostatakarzinom) ausgewählt, die mit einer Diagnosesicherheit gesichert „G“, Verdacht „V“ oder Zustand nach „Z“ dokumentiert worden waren. Datensätze mit Ausgeschlossenen Diagnosen („A“) wurden nicht berücksichtigt.

In den Routinedaten der Krankenkassen werden weder das Tumorstadium noch die Histologie dokumentiert, ebenso wenig der aus diesen Informationen abzuleitende Gleason-Score.

Aus den stationären Daten wurden alle Datensätze ausgewählt, bei denen eine Haupt- oder Neben-Entlassungsdiagnose ICD10 C61 dokumentiert worden war.

### **Ergebnisse**

Insgesamt wurde von allen an der ambulanten Versorgung beteiligten Ärzten bei 15.052 GEK-Patienten 79.834-mal die Diagnose C61 (Prostatakarzinom) erfasst, davon waren 70,9% der Diagnosen als „gesichert“ dokumentiert worden, bei 13,0% ein Verdacht und bei 16,1% ein „Zustand nach“ Diagnose. 15.127 männliche Versicherte hatten im Jahr 2008 mindestens einmal eine ambulante (n=15.052) oder eine stationäre Hauptdiagnose (n=1.075) C61. Bei 544 Männern wurde C61 nur als Nebendiagnose eines stationären Aufenthaltes dokumentiert. Die Mehrzahl

**Tabelle 3.2.1 Anzahl Patienten in 2008 mit ambulanter und/oder stationärer Diagnose C61 Prostatakarzinom. Diagnosesicherheit wird für ambulante Diagnosen hierarchisch angegeben: G>V>Z**

	Nur ambulant	Stationär C61 Hauptdiagnose	Stationär C61 nur Nebendiagnose	Gesamt
Diagnosesicherheit (ambulante Daten)	-	21	54	75
gesichert (G)	8.628	1.038	452	10.118
verbleibend: Verdacht (V)	4.266	13	27	4.306
verbleibend: Zustand nach (Z)	614	3	11	628
Gesamt ambulant	13.508	1.054	490	15.052
Gesamt ambulant und stationär	13.508	1.075	544	15.127

der ambulant mit C61 dokumentierten Männer hatte keinen diesbezüglichen Klinikaufenthalt (89,7%, s. Tabelle 3.2.1).

Die rohe Rate für männliche Versicherte beträgt 1.649/100.000, die nach KM6 (Altersadjustierung nach der offiziellen Altersstatistik der GKV) 2004 adjustierte Rate 2.264/100.000 und die zum Vergleich mit den Epidemiologischen Krebsregistern nach Europastandard adjustierte Rate 1.600/100.000. Bezieht man das Ergebnis auf 40,2 Millionen männliche Bundesbürger und deren Altersverteilung im Jahre 2008, hätten im Jahr 2008 931.000 Männer in Deutschland mit einer dokumentierten Diagnose eines Prostatakarzinoms gelebt. Das Robert Koch-Institut schätzt hingegen die 10-Jahres-Prävalenz mit 326.000 Männern im Jahr 2004 deutlich geringer ein (RKI, 2010b).

Für diesen Unterschied kommen mehrere Erklärungen infrage, die allerdings hier bis auf den Punkt „Einbezug von Verdachtsdiagnosen“ nicht weiter geklärt werden können:

- Überschätzung der Prävalenz durch Einbezug von Verdachtsdiagnosen (Anteil 28,5% aller Patienten mit ambulanter Diagnose C61)
- Übercodierung in den Krankenkassendaten für ICD C61
- Überschätzung der Prävalenz durch Angabe von noch nicht oder nie gesicherten Diagnosen als „gesichert“
- eingeschränkte Repräsentativität der hier untersuchten Krankenkasse
- Unterschätzung (Untererfassung) der Prostatakarzinom-Prävalenz durch die Epidemiologischen Krebsregister.
- Rezidivfreiheit länger als zehn Jahre nach Diagnosestellung, trotzdem weitere Kodierung als „gesichert, G“ oder „Zustand nach, Z“.

Zu prüfen wäre auch, ob im Rahmen des PSA-Screenings die Diagnose C61 zunächst gestellt wird und bei negativem Ausgang der Biopsie erst später der Ausschluss der Diagnose (A) dokumentiert wird oder die Verdachtsdiagnose beibehalten wird.

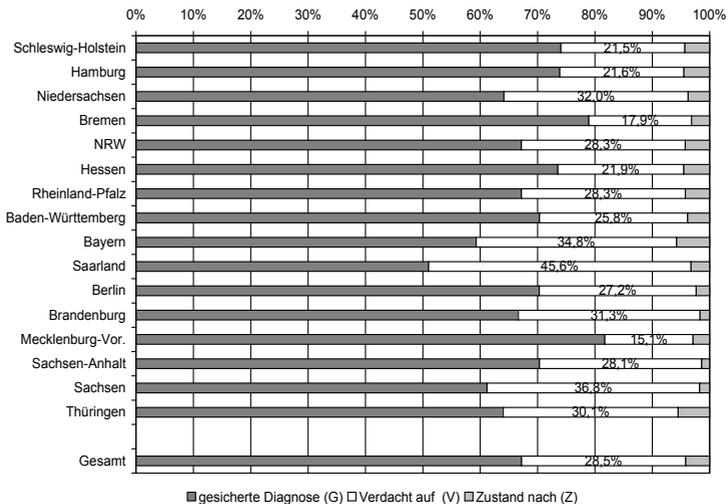
Prüft man, bei wie vielen Männern zunächst ein Verdacht und im Folgequartal eine gesicherte Diagnose eines Prostatakarzinoms dokumentiert wird, dann wurde bei 2.134 Männern im 1. Quartal des Jahres 2008 zunächst eine Verdachtsdiagnose dokumentiert, die noch im selben Quartal bei 327 (15,3%) als gesichert dokumentiert wurde, in den verbleibenden drei Quartalen des Jahres bei weiteren 6,3%. Bei 1.686 Männern (78,4%) bestätigte sich der Verdacht nicht bis zum Jahresende, immerhin ein möglicher Hinweis auf die problematischen Ergebnisse des PSA-Testes.

### **Regionale Unterschiede für Verdachtsdiagnosen**

Der Anteil der Patienten, bei denen lediglich eine Verdachtsdiagnose im Jahr 2008 gestellt wurde, schwankt in den Bundesländern zwischen

17,9% (Bremen) und 45,6% (Saarland), siehe Abbildung 3.2.2. Dies mag Folge von unterschiedlichen Aktivitäten in der Ärzteschaft sein, Vorsorgeuntersuchungen auf Prostatakarzinom durchzuführen, oder einem unterschiedlichen Kodierverhalten der Ärzte bezüglich der Diagnosesicherheit in den Bundesländern entsprechen. Hier würde sich insbesondere lohnen, den Einsatz des PSA-Tests bei symptomatischen Männern näher

**Abbildung 3.2.2 Ambulante Diagnosen „Prostatakarzinom“ in 2008 nach Diagnosesicherheit und Bundesland**



Die Anteile für „Verdacht auf“ und „Zustand nach“ beziehen sich auf Versicherte, bei denen keine „gesicherte“ Diagnose in 2008 dokumentiert wurde

zu untersuchen und die in der Folge häufig entstehenden Kosten durch Überdiagnosen und Übertherapie und den damit verbundenen Effekt auf die Lebensqualität der so Diagnostizierten. Für diese Erörterung wäre aber eine Erfassung des bislang überwiegend als IgelL-Offerte angebotenen PSA-Tests erforderlich und eine Befragung zum Vergleich der Lebensqualität bei Getesteten und Nicht-Getesteten.

## Therapie des Prostatakarzinoms

Für die meisten Patienten mit einem neu diagnostizierten Prostatakarzinom kommt zunächst keine Therapie infrage: Für das Stadium 1 und 2 – die Mehrzahl aller Patienten – hat sich eine aufmerksame ärztliche Beobachtung (Watchful Waiting, Active Surveillance) im Sinne einer Nachsorge als ausreichend erwiesen. Erst ab dem Stadium T3a steht eine radikale Bestrahlungstherapie und/oder ein medikamentöser Hormonentzug und/oder eine operative Entfernung der Hoden; beide Verfahren gelten als gleichwertig.

Auf die nicht-medikamentösen Behandlungsmethoden wie Operation, Bestrahlung mit Hoch- oder Niedrigdosis (HDR-, LDR-Brachytherapie), „Hochintensiver Fokussierter Ultraschall“ (HIFU), Hyperthermie, Kryotherapie wird hier nicht weiter eingegangen.

Der medikamentöse oder operative Testosteron-Entzug gilt als palliatives therapeutisches Konzept. Von einer neoadjuvanten Hormontherapie wird abgeraten, d.h. vor einer beabsichtigten radikalen Prostataentfernung sollte keine Hormontherapie bei klinisch lokal begrenztem Stadium durchgeführt werden (DGU, 2009). Die diversen Therapiestrategien (kurativ/adjutant/neoadjuvant) können in den hier untersuchten Daten allerdings nicht unterschieden werden.

Der Hormonentzug mit Gonadorelinanaloga, Antiandrogenen oder Östrogen hat eine hohe Ansprechquote, allerdings wirkt er nur temporär und palliativ, so dass das Karzinom häufig binnen 12 bis 18 Monaten nicht mehr auf diese Therapie reagiert (hormonrefraktär). Der Hormonentzug kann begleitend (adjutant) bei einer Strahlentherapie eingesetzt werden oder zur Senkung tumorbedingter Komplikationen bei fortgeschrittenem und metastasiertem Prostatakarzinom. Ein Androgen-Entzug sollte nicht erfolgen bei einem noch organbegrenztem Tumor (Stadium 1 und 2), ist doch mit zahlreichen Nebenwirkungen dieser Therapie zu rechnen: u.a. Osteoporose, Knochenbrüche, Gewichtszunahme, Muskelschwund, Dia-

betes mellitus, sowie ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, die eine Hormontherapie erhalten sollen, können mit einer Therapie mit dem Effekt einer Kastration (z.B. beidseitige Hodenentfernung, LHRH-Analogen, GnRH-Blocker) oder mit einem geeigneten Antiandrogen behandelt werden. Von den Antiandrogenen ist lediglich für Bicalutamid 150 mg täglich die Äqui-Effektivität mit der Orchiektomie (Hodenentfernung) nachgewiesen (DGU, 2009).

Unter den GnRH-Antagonisten sind die Substanzen Abarelix seit 2005 und Degarelix seit 2009 für die Indikation der Hormontherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zugelassen.

Bei der Gabe von Abarelix fällt der Testosteronspiegel innerhalb weniger Tage auf Kastrations-Niveau ab: Im Gegensatz dazu bewirken Gonadorelinagonisten wie z.B. Leuprorelin zunächst einen Anstieg des Testosteronspiegels, und das Kastrations-Niveau wird erst nach drei bis vier Wochen erreicht. Eine kombinierte Gabe von Gonadorelinagonisten und Antiandrogenen (z.B. Flutamid) kann zu einer schnelleren Linderung von Knochenschmerzen führen als die alleinige Gabe von Gonadorelinagonisten. Bezüglich der Überlebenszeit unterscheiden sich diese Strategien allerdings nicht (Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group, 2000).

### **Datenauswertung zur medikamentösen Behandlung für Männer mit Prostatakarzinom**

Die Verordnungen des Jahres 2008 wurden gefiltert für die ATC-Klassen G03HA (Antiandrogene), G03XA (Antigonadotropine und ähnliche Mittel), L01 (Antineoplastische Mittel) und L02 (Hormone). Mit Gestagenen wurden drei Versicherte behandelt (Megestrol; L02AB01), 13 mit dem Antiestrogen Tamoxifen (L02BA01). Keine Verordnungen für Prostatakarzinom-Patienten fanden sich für Danazol (G03XA01), Paclitaxel (L01CD01),

**Tabelle 3.2.2 Verordnete Medikamente bei Patienten mit Prostatakarzinom**

Wirkstoff	ATC	Handelsname(n) <b>Originalpräparat (fett)</b> Generikum (Normal) Re-Import (kursiv)
Cyproteron	G03HA01	<b>Androcur</b> , Virilit
Buserelin	L02AE01	<b>Profact</b> , Suprefact
Leuprorelin	L02AE02	<b>Enantone</b> , Eligard, Trenantone, Leupro/diverse
Goserelin	L02AE03	<b>Zoladex</b>
Triptorelin	L02AE04	<b>Decapeptyl</b> , Pamorelin, Uropeptyl
Tamoxifen	L02BA01	<b>Novaldex</b> , Tamoxifen/diverse, Tamoxistad, Tamox 1A Pharma
Flutamid	L02BB01	<b>Fugerel</b> , Flutamid/diverse, Fluta-Gry, Flumid, Prosaica
Bicalutamid	L02BB03	<b>Casodex</b> , Androcal, Bicalutamid/diverse, Bicalutin, Bicadex, Bicamed
Abarelix	L02BX01	<b>Plenaxis</b>

Estrogene (L02AA), Histrelin (L02AE05), Nilutamid (L02BB02), oder für Enzym-Inhibitoren (L02BG).

Für 2.662 Prostatakarzinom-Patienten fand sich mindestens eine Verordnung aus diesem Segment:

Von den 15.172 Männern mit einem Prostatakarzinom unterzogen sich 2.578 (26,3%) einer Hormonbehandlung (L02 „endokrine Therapie“, 8.341 Verordnungen).

Bei 2.236 dieser Patienten war eine Behandlung mit Gonadotropin-Releasing Hormon-Analoga (L02AE; 5.763 Verordnungen) dokumentiert. Mit Abarelix (L02BX01) wurden acht Patienten im untersuchten Datensatz behandelt; Degarelix (L02BX02) wurde erst in 2009 in Europa zugelassen.

Insgesamt wurden von der GEK für die ambulante Hormontherapie 4,3 Mio. Euro für Männer mit einem Prostatakarzinom aufgewendet, davon 650.774 Euro (11,5%) für Generika. Der Anteil der Generika an der Gesamtdosierung auf der Basis von DDD betrug 17,7%.

269 Männer wiesen mindestens eine Verordnung für eine antineoplastische Therapie auf (L01), wobei nicht geprüft werden konnte, ob andere Indikationen außer dem Prostatakarzinom hier ebenfalls eine Rolle gespielt haben, z.B. bei zwei unabhängigen Primärtumoren. Medikament der ersten Wahl aus dieser Stoffgruppe ist das sehr kostspielige Docetaxel (Taxotere®; L01CD02), weitere zugelassene Substanzen sind Mitoxantron (L01DB07) und Estramustin (L01XX11).

Jeder andere Einsatz wäre als Off-Label-Use zu klassifizieren, also als Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation. Die Behandlung mit Docetaxel schlug im Jahr 2008 mit 276.789 Euro zu Buche, die für nur zwei Patienten aufgewendet werden mussten (s. Tab. 24 im Anhang). Das bei Unverträglichkeit von Docetaxel einsetzbare Mitoxantron war bei keinem Patienten verordnet worden. Estramustin wurde bei 49 Patienten als Generikum eingesetzt mit 130 Verordnungen (Medactin®, Multosin®; Summe 39.709 Euro), bei vier Patienten und fünf Verordnungen als Originalpräparat (Estracyt®; Summe 987 Euro).

Die Kombination von Mitoxantron und Prednisolon (MP) kann zu einer Verbesserung bei mehreren klinisch relevanten Endpunkten führen (Lebensqualität, Zeit bis zum Progress, Schmerzen). Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer alleinigen Steroidtherapie wird durch eine MP-Therapie jedoch nicht erreicht (Winqvist et al., 2006). Docetaxel in Kombination mit Prednison wird daher als derzeitiger Standard der zytostatischen Therapie angesehen.

Prednison wurde im Datensatz nicht weiter untersucht, weil es für eine Vielzahl von Indikationen eingesetzt werden kann und eine eindeutige Zuordnung zum Prostatakarzinom kaum möglich ist.

Mistelkraut (L01CP01) wurde bei 129 Patienten eingesetzt mit 457 Verordnungen und verursachte einen Aufwand von 73.584 Euro in 2008. Während für die vorgenannten Therapien Bewertungen und Empfehlun-

gen in den einschlägigen Leitlinien vorliegen, fehlt bislang eine systematische Bewertung der Misteltherapie.

In der Europäischen Leitlinie werden außerdem noch Cyclophosphamid genannt (Heidenreich et al., 2009), für das unlängst Erfolge bei oralem Einsatz gezeigt werden konnten, und Suramin (P01CX02), das sonst zur Therapie von Tropenkrankheiten eingesetzt wird. Nicht abschließend bewertet wurden in der Europäischen Leitlinie Doxorubicin, Vinorelbin; die Kombination aus Paclitaxel, Carboplatin und Estramustine, die Kombination aus Vinblastin, Doxorubicin und Radionukliden.

Ob eine Chemotherapie schon bei asymptomatischen Patienten mit alleinigem PSA-Anstieg oder bei durch Bildgebung nachgewiesener Progression begonnen werden soll, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Bei lymphknotenpositiven Prostatakarzinom liegen zum Einsatz einer additiven Chemotherapie lediglich eine Phase II-Studie und zwei Phase III-RCTs mit kleinen Fallzahlen und marginalen Effekten vor (DGU, 2009).

## **Fazit**

Die Frage nach einer adäquaten medikamentösen Versorgung von Patienten mit Prostatakarzinom kann nur eingeschränkt beantwortet werden. Ob und in welchem Ausmaß die vielerorts behauptete Übertherapie stattfindet, teilweise auch auf Wunsch des Patienten, weil „Watchful Waiting“ und damit scheinbares Nichtstun für manche Patienten, Angehörige, aber auch Ärzte, schwer zu ertragen ist, kann in den vorliegenden Daten kaum geprüft werden, da die Stadieneinteilung der Tumoren nicht dokumentiert ist und daher die stadienabhängigen Indikationen nicht überprüft werden können. Bei Triptorelin und Flutamid wären die Einsparungen marginal, würden die in 2008 verordneten Originalpräparate noch durch Generika ersetzt, für Bicalutamid wären sie wohl bei 817.342 Euro jährlichen Kosten für die GEK bei diesen Patienten für das Originalpräparat.

**Tabelle 3.2.3 Hormon-Verordnungen, Anzahl Prostatakarzinom-Patienten mit diesen Verordnungen, verordnete Dosis (DDD) und Kosten für Originalpräparate und Generika**

	Anzahl Verordnungen für Originalpräparate	Anzahl Verordnungen für Generika	Anzahl Prostatakarzinom-Patienten	DDD pro Jahr für Originalpräparat	DDD pro Jahr für Generikum	Kosten für Originalpräparat in €	Kosten für Generika in €	Summe Kosten Arzneimittel in €	Kosten pro Patient in €
<b>Antiandrogene</b>									
Cyproteron G03HA01	212	528	296	9.142	23.855	21.219	53.582	74.801	252,71
<b>GRH-Analoga L02AE</b>									
Buserelin L02AE01	996	n. verfügbar	409	97.308	-	590.259	-	590.259	1.443,18
Leuprorelin L02AE02	3.066	370	1.444	354.782	15.139	1.721.229	154.203	1.875.432	1.298,78
Goserelin L02AE03	917	n. verfügbar	368	80.511	-	499.559	-	499.559	1.357,50
Triptorelin L02AE04	16	398	167	672	33.949	5.079	211.676	216.755	1.297,93
<b>Antiestrogene</b>									
Tamoxifen L02BA01	-	33	13	-	2.905	-	1.160	1.160	89,23
<b>Antiandrogene (Antagonisten) L02BB</b>									
Flutamid L02BB01	15	823	276	378	24.255	496	33.595	34.091	123,52
Bicalutamid L02BB03	1.075	600	726	115.441	59.710	817.342	196.558	1.013.900	1.396,56
<b>Andere H.-antagonisten L02BX</b>									
Abarelix L02BX01	24	n. verfügbar	8	892	-	11.206	-	11.206	1.400,75
<b>Summe Euro</b>						<b>3.666.389</b>	<b>650.774</b>	<b>4.317.163</b>	

### **3.3 Multiple Sklerose**

**Roland Windt**

#### **Das Krankheitsbild**

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die mit hohen psychischen, sozialen und ökonomischen Belastungen einhergeht. Aufgrund der unterschiedlichen Erscheinungsformen wird sie zuweilen auch als „Krankheit der tausend Gesichter“ bezeichnet. Es handelt sich nach den heutigen Vorstellungen um eine Autoimmunerkrankung, bei der Immunzellen körpereigenes Gewebe fälschlicherweise als fremd erkennen und attackieren. Primärer Angriffspunkt sind hierbei Eiweißmoleküle der Myelinscheide, gegen die Antikörper gebildet werden. Myelin umhüllt Nervenfasern und dient damit unter anderem der elektrischen Isolation. Aufgrund von Autoimmunreaktionen kommt es bei der MS zum Abbau dieser Myelinschicht und somit zur Störung der Erregungsleitung in den Nerven. Je nach Ort und Häufigkeit der Entmarkungsherde können die Symptome sehr vielgestaltig sein (Mutschler et al., 2007). Hierzu zählen unter anderem Sensibilitätsstörungen, Sehschwäche, Doppelsehen, Sprachstörungen, Spastiken, Blasenentleerungsstörungen und Verstopfung sowie auch Gedächtnisprobleme und Anzeichen starker Erschöpfung (Fatigue-Syndrom) (Stuke et al., 2009). Die Ursachen für die Erkrankung sind nicht eindeutig geklärt.

In Deutschland sind 100.000 bis 140.000 Menschen betroffen (Pugliatti et al., 2006). Um repräsentative Daten zur Versorgungssituation von MS-Patienten zu erhalten, hat die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) in Deutschland ein MS-Register aufgebaut, das seit Mitte März 2005 (im Anschluss an eine Pilotphase) läuft. Nach den Ergebnissen einer ersten Analyse waren die Patienten im Mittel 44,2 Jahre alt und im Alter von 31,4 Jahren erstmalig erkrankt. Bei 70 % der Patienten zeigten sich

die ersten Symptome zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Über zwei Drittel der Betroffenen sind Frauen (Flachenecker et al., 2008). Der Grund liegt vermutlich in einer unterschiedlichen Verteilung bestimmter Genvarianten (Kantarci et al., 2005). In etwa drei Prozent der Fälle beginnt die Erkrankung bereits vor dem 17. Lebensjahr, selten bereits im Kleinkindalter (Hanefeld, 2008). Zuletzt wurde eine jährliche Inzidenz (=Anzahl an Neuerkrankungen) für den Raum Thüringen von acht je 100.000 Einwohner ermittelt (Fasbender & Kolmel, 2008).

In den allermeisten Fällen beginnt die MS mit einem für die Erkrankung charakteristischen schubförmigen Verlauf („schubförmig remittierend“). Episoden ohne Symptome wechseln sich mit unvorhersehbaren Krankheitsschüben ab. Nach einigen Jahren ist der Krankheitsverlauf in der Regel von einem chronischen Fortschreiten neurologischer Defizite geprägt („sekundär chronisch-progredient“). Die Erkrankung verläuft dann unabhängig von der Anzahl der Schübe, was bei der Bewertung einer Therapie zu berücksichtigen ist. In etwa fünf bis zehn Prozent der Fälle liegt eine primär chronisch-progrediente Verlaufsform vor, bei der von Anfang an eine schleichende Verschlechterung insbesondere des Gehvermögens zu beobachten ist. Im Schnitt wird nach 15 Jahren MS-Erkrankung eine Gehhilfe benötigt und nach 33 bis 35 Jahren ein Rollstuhl (Noseworthy et al., 2000; Confavreux et al., 2000). Insgesamt kann die Erkrankung individuell sehr unterschiedlich verlaufen, viele Patienten sind nach einem isolierten Schub über einen langen Zeitraum symptomlos. Nach den Ergebnissen der bereits erwähnten Registerstudie ist bei der Mehrzahl der Patienten (56 %) nur ein langsames Fortschreiten bzw. weniger als ein Schub pro Jahr zu beobachten (Flachenecker et al., 2008).

Die jährlichen Krankheitskosten belaufen sich Schätzungen zufolge auf durchschnittlich etwa 40.000 Euro je Patient. Für Deutschland ergibt sich damit eine finanzielle Gesamtbelastung in Höhe von etwa vier Milliarden Euro pro Jahr (Kobelt et al., 2006). Die medikamentöse Behandlung mit Spezialpräparaten aus dem Hochpreissegment trägt in zunehmendem

Maße zu diesen hohen Ausgaben bei (Prescott et al., 2007). So stiegen nicht nur die Kosten je definierter Tagesdosis (DDD) bei den häufig eingesetzten Beta-Interferonen von ca. 40 bis 65 Euro (2004) auf 53 bis 72 Euro (2008) an (Schwabe & Paffrath, 2006; Schwabe & Paffrath, 2009). Gleichzeitig vergrößerte sich im Bereich der GKV auch das Interferon-Verordnungsvolumen um knapp 35% von 8,4 Mio. (2004) auf 11,3 Mio. DDD (2008). Mit Industrieumsätzen in Höhe von 144 bis 193 Mio. Euro befanden sich im Jahr 2009 mit Betaferon<sup>®</sup>, Avonex<sup>®</sup>, Copaxone<sup>®</sup> und Rebif<sup>®</sup> vier MS-Arzneimittel in der Top 20 der umsatzstärksten Arzneimittel (s. Tabelle 2.2.3).

## **Behandlung und Evidenz**

Die MS-Behandlung lässt sich unterteilen in:

- Immunmodulierende bzw. immunsupprimierende Basistherapie,
- Therapie des akuten Schubs,
- Therapie der Krankheitssymptome.

Für die Langzeittherapie werden Arzneistoffe eingesetzt, die in das Immunsystem eingreifen (immunmodulieren) bzw. es unterdrücken (immunsupprimieren), um Krankheitsschübe zu reduzieren sowie das Fortschreiten neurologischer Defizite zu verzögern. Eine immunmodulierende Therapie ist bei Patienten mit schubförmigem Verlauf angezeigt, die eine schlechte Tendenz zur Remission (Erholung) zeigen (Diener et al., 2008). Zum Teil wird eine Frühtherapie bereits nach dem ersten isolierten Ereignis empfohlen (Rieckmann, 2006). Bei den primär fortschreitenden Verlaufsformen besteht hingegen keine gesicherte Indikation (Rojas et al., 2010). Für die Behandlung einer sekundär-progredienten MS sind Interferon beta-1b (Betaferon<sup>®</sup>) und das Zytostatikum Mitoxantron (Ralenova<sup>®</sup>) zugelassen. Die Therapie der MS bei Kindern orientiert sich an den, aus der Erwachsenenmedizin bekannten Behandlungsleitlinien. Es mangelt an geeigneten Studien, die speziell die Therapie der kindlichen MS untersuchen (Hanefeld, 2008).

Als Immunmodulatoren der ersten Wahl gelten Beta-Interferone und Glatirameracetat (Copaxone®). Entsprechende Arzneimittel sind einmal oder mehrmals pro Woche unter die Haut zu spritzen, beispielsweise über Fertigspritzen oder spezielle Injektionssysteme. Die regelmäßige Anwendung von Interferonen verringert die Häufigkeit der Krankheitsschübe um etwa ein Drittel. Nach einer systematischen Übersichtsarbeit liegen jedoch nur für das erste Behandlungsjahr ausreichende Belege vor (Filippini et al., 2003). Bei einem schubförmigen Verlauf werden dauerhafte Behinderungen im besten Fall wohl nur geringfügig hinausgezögert. Die zur Therapie zugelassenen Beta-Interferone lassen sich unterscheiden in (nichtglykosiliertes) Interferon beta-1b (Betaferon®) und (glykosyliertes) Interferon beta-1a (Avonex®, Rebif®). In einem direkten Vergleich schnitt Interferon beta-1b in Bezug auf die Rate schubfreier Patienten nach zwei Jahren besser ab (51 % vs. 36 %) (Durelli et al., 2002). Auf der anderen Seite kam es häufiger zu Reaktionen an der Einstichstelle und zur Bildung von neutralisierenden Antikörpern, welche die Wirksamkeit der Interferon-Therapie einschränken können. Insgesamt ist die Behandlung mit Interferonen sehr häufig mit Nebenwirkungen verbunden (grippeähnliche Symptome, Blutbildveränderungen). Nicht geklärt ist, wann der optimale Behandlungsbeginn erfolgen und wie lange eine solche Arzneitherapie dauern sollte. Nach Leitlinienempfehlungen wird eine Therapieunterbrechung im Sinne eines Auslassversuchs bei 3-jähriger Krankheitsstabilität als vertretbar angesehen (Rieckmann, 2006). Glatiramer (Copaxone®) senkt die Schubfrequenz vermutlich ähnlich wie die Interferone. Möglicherweise bieten sich Vorteile hinsichtlich der Verträglichkeit (Ruggieri et al., 2007). Es fehlen jedoch im Vergleich zu Interferonen Daten zur Langzeitsicherheit. In einer systematischen Übersicht wurden zudem keine Hinweise dafür gefunden, dass ein Fortschreiten der Erkrankung mit diesem Wirkstoff verzögert werden kann (Munari et al., 2004). Glatiramer ist nicht zugelassen bei primär oder sekundär progredienter MS. Azathioprin (Imurek® und Generika) ist seit dem Jahr 2000 für die Behandlung der schubförmigen MS zugelassen, kam jedoch bereits in den 80er Jahren in der MS-Therapie zum Einsatz (Off-Label-Use). Die Jahres-

behandlungskosten sind mindestens um den Faktor 10 geringer als bei einer Interferon-Therapie. Im Arzneiverordnungs-Report 2009 wurden die mittleren Kosten pro DDD auf 1,73 Euro beziffert (Schwabe & Paffrath, 2009). Aufgrund schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie Blutbildveränderungen und Leberfunktionsstörungen oder einer Erhöhung des Hautkrebsrisikos (eher bei Langzeitmedikation in höherer Dosierung) kommt dem Arzneimittel in der MS-Therapie nach den Therapie-Leitlinien allerdings eher ein Reservestatus zu (Diener et al., 2008). Neuere Publikationen deuten jedoch auf eine ähnliche Nutzen-Schaden-Relation wie bei den Interferonen hin (Casetta et al., 2009; Etemadifar et al., 2007).

Im Jahr 2007 wurde in der EU der biotechnologisch produzierte Integrinhemmer Natalizumab (Tysabri<sup>®</sup>) zur Anwendung bei Patienten zugelassen, die trotz Interferonbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität (definiert als ein Schub im vorangegangenen Jahr) aufweisen sowie bei Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (definiert als zwei Schübe mit fortschreitender Behinderung im vorangegangenen Jahr). Fachleute bemängelten, dass dieses Arzneimittel vorschnell durch die europäische Arzneimittelbehörde zugelassen wurde (arznei-telegramm, 2006). Vielfältige Sicherheitsfragen waren zum Zeitpunkt der Zulassung unklar. In den USA wird das Präparat bereits seit 2004 vermarktet. Dort nahm man das Präparat im Februar 2005 aufgrund von Todesfällen im Zusammenhang mit der Anwendung zwischenzeitlich sogar vom Markt. Unter der Natalizumab-Therapie kann es zu lebensbedrohlichen Komplikationen, progressiven multifokalen Leukoenzephalopathien (PML), kommen. Hierbei handelt es sich um eine unbehandelt tödlich verlaufende Nervenerkrankung, die durch das JC-Virus ausgelöst wird. Wahrscheinlich tragen 80% der Bevölkerung diese Viren in den Nieren oder im Lymphgewebe, aber erst bei einem stark geschwächten Immunsystem (z.B. AIDS) oder bei bestimmten Arzneibehandlungen tritt das Virus ins Blut über. Das errechnete Risiko, unter einer Natalizumab-Therapie an PML zu erkranken, wird mit ca. 1:1.000 nach einer mittleren Behandlungszeit von knapp 18 Monaten angegeben (Yousry et al.,

2006). Zu diesem Thema versandte der Hersteller Biogen Idec im Februar 2010 in Deutschland sogenannte Rote-Hand-Briefe (Informationen für Fachkreise zu Arzneimittelrisiken). Trotz der Risiken wurde das Mittel auch in den USA nach der Marktrücknahme bereits wieder Mitte 2006 auf Empfehlung eines Beratergremiums unter enger gefassten Bedingungen zugelassen. Vielen Patienten würden die auf dem Markt befindlichen Medikamente nicht ausreichend helfen. Daher sollten sie auch Tysabri® als eine Option haben, hieß es in der Begründung. Dabei mangelt es an aussagekräftigen Studien, die einen Zusatznutzen gegenüber der Interferontherapie belegen könnten (Prescrire International, 2008). Im Jahr 2008 hat der Gemeinsame Bundesausschuss wegen der gefährlichen Risiken und der hohen Kosten (77 Euro pro definierter Tagesdosis; nach Schwabe & Paffrath, 2009) für Natalizumab einen Therapiehinweis zur wirtschaftlichen Verordnungsweise herausgegeben (G-BA, 2008).

Zum Teil werden in der MS-Therapie auch Antikörper-Lösungen (intravenöse Immunglobuline) gespritzt. Kein entsprechendes Präparat ist jedoch derzeit für dieses Indikationsgebiet zugelassen. Immunglobuline kamen und kommen hier zulassungsüberschreitend zum Einsatz (Off-Label-Use). Das Bundessozialgericht (BSG) hat in einem Urteil Anfang des Jahres 2008 entschieden, dass die Krankenkassen eine Behandlung mit Immunglobulinen bei Multipler Sklerose trotz der hohen Krankheitslast nicht bezahlen müssen (Aktenzeichen: B 1 KR 15/07 R). Begründet wurde das Urteil damit, dass die Daten der bislang veröffentlichten Studien insgesamt widersprüchlich waren und eine eindeutige Interpretation in Richtung einer Wirksamkeit zur Behandlung der MS nicht zuließen.

Im Rahmen der Akutbehandlung akuter MS-Schübe wird in der Regel „Kortison“, meist hoch dosiertes Methylprednisolon über drei bis fünf Tage, eingesetzt. Aufgrund mangelnder Studiendaten ist unklar, ob die Kortisontherapie zu einem schnelleren Abklingen der Schübe oder einer geringeren Beeinträchtigung nach Ende des Schubes führt. Neue Schübe werden durch Kortison wahrscheinlich nicht verhindert oder verzögert (Köpke et al., 2004).

Neben der Immunmodulation spielt die symptomatische Therapie eine wichtige Rolle im multimodalen Behandlungskonzept der MS. Wesentliche Ziele sind die Beseitigung oder Reduktion von Krankheitssymptomen, welche die funktionellen Fähigkeiten der Betroffenen beeinträchtigen und infolgedessen auch ihre Lebensqualität. Häufige Symptome wie Bewegungsstörungen, Spastiken, Blasenstörungen oder Missempfindungen können eine stationäre medikamentöse und/oder physiotherapeutische Behandlung nötig machen. Im ambulant-ärztlichen Bereich können bei Spastiken Muskelrelaxanzien wie Baclofen (Lioresal® u.a.) angezeigt sein, ebenso bei Restharnbildung infolge von Spastiken der Beckenbodenmuskulatur. Bei MS-bedingten Blasenentleerungsstörungen kommen zudem auch urologische Spasmolytika wie Oxybutynin (Kentera® u.a.) zum Einsatz, um eine Überlaufinkontinenz zu vermeiden. Ein ärztlicher Kunstfehler wäre es hingegen, wenn auch die Restspastik der Beine „wegtherapiert“ wird. Diese ist bei schwachen Streckmuskeln für die Gehfähigkeit der Patienten von Bedeutung (Scholz et al., 2005).

### **Methodik: Prävalenz und Analyse der medikamentösen Versorgung**

Für die folgenden Untersuchungen der Jahre 2004 bis 2008 wurden Personen aller Altersgruppen untersucht, die im jeweiligen Jahr in jedem Quartal mindestens einen Tag in der GEK versichert waren. Durch die Beschränkung auf quasi durchgängig Versicherte sollen artifiziell veränderte Ergebnisse durch Ein- oder Austritte von Versicherten im Verlauf des Jahres ausgeschlossen werden. Gleichzeitig werden hierbei Versicherte, die im Laufe des letzten Quartals versterben, mit berücksichtigt. Als an MS erkrankt, wurden diejenigen Versicherten eingestuft, für die im jeweiligen Jahr mindestens einmal eine (gesicherte) Diagnose Multiple Sklerose (ICD-10: G35) im ambulant-ärztlichen Bereich dokumentiert war. Die KM6-Population zum Stichtag 1. Juli 2008 bildete die Referenzpopulation für die Alters- und Geschlechtsstandardisierung bei der Ermittlung der Prävalenz (Diagnosehäufigkeit). Nach der von Breslow & Day (1987) vorgeschlagenen Methode wurde das dazugehörige Konfidenzin-

tervall berechnet. Neben der Diagnosehäufigkeit wurden die selektierten Versicherten mit MS hinsichtlich ihrer Medikation analysiert. Hierbei wurden zum Einen krankheitsmodifizierende Immuntherapeutika (Interferone, Glatiramer, Azathioprin, Natalizumab, Mitoxantron, intravenöse Immunglobuline) und zum Anderen Glucocorticoide sowie Arzneimittel zur Behandlung einiger MS-Symptome untersucht, hier: Muskelrelaxanzien, urologische Spasmolytika und Psychopharmaka aus den Gruppen der Serotonin-Wiederaufnehmer (SSRI) sowie trizyklischen Antidepressiva (Trizyklika).

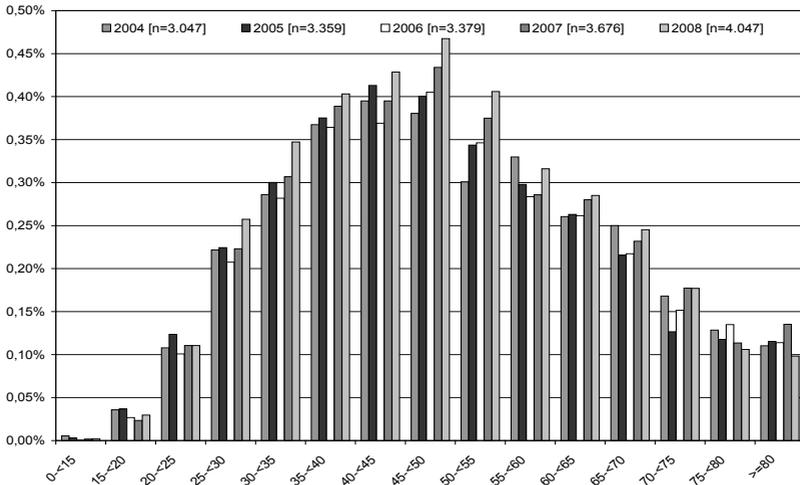
### **Ergebnisse: Prävalenz und Analyse der medikamentösen Versorgung**

In Zeitraum 2004 bis 2008 konnten in den entsprechenden Jahren 3.047 (2004) bis 4.047 (2008) Versicherte identifiziert werden, die an MS erkrankt waren (s. Tabelle 3.3.1). Dies entspricht 0,23 % (2004) bis 0,26 % (2008) der GEK-Population. Für das Jahr 2008 beläuft sich der alters- und geschlechtsstandardisierte Wert ebenso auf 0,26 % (95 %-Konfidenzintervall 0,21 bis 0,27). Hochgerechnet bedeutet dies, dass 182.740 gesetzlich Krankenversicherte in Deutschland von MS betroffen sind. Damit liegen die Werte zur Häufigkeit über denen von Pugliatti et al. (2006). Die gefundenen Prävalenzen blieben im Beobachtungszeitraum zeitlich weitestgehend konstant. Am häufigsten kam die MS bei den 40- bis unter 50-jährigen Versicherten vor (s. Abbildung 3.3.1). Das ermittelte Durchschnittsalter liegt bei etwa 45 Jahren (s. Tabelle 3.3.1). Im Jahr 2008 waren Frauen mit 2.619 (64,7 %) deutlich häufiger erkrankt als Männer (n=1.428; 35,3 %) (s. Abbildung 3.3.2). Innerhalb der GEK-Population sind insgesamt 0,36 % der Frauen und lediglich 0,17 % der Männer betroffen.

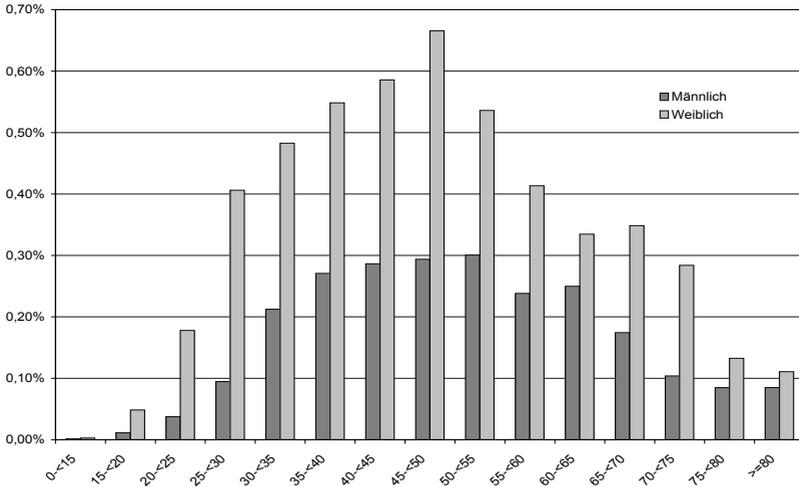
**Tabelle 3.3.1 Charakteristika der identifizierten MS-Patienten (2004 bis 2008)**

	2004	2005	2006	2007	2008
Anzahl MS-Patienten (% Anteil in GEK)	3.047 (0,23)	3.359 (0,24)	3.379 (0,23)	3.676 (0,24)	4.047 (0,26)
Weiblich (%)	1.826 (59,9)	2.093 (62,3)	2.134 (63,2)	2.350 (63,9)	2.619 (64,7)
Alter [Jahre] Mittelwert (Standardabweichung)	44,9 (±12,5)	44,6 (±12,1)	45,4 (±12,1)	45,7 (±12,3)	45,7 (±12,3)
Immuntherapie (%)	1.013 (33,3)	1.188 (35,7)	1.334 (39,5)	1.493 (40,6)	1.656 (40,9)
Glucocorticoide (%)	824 (27,0)	871 (25,9)	958 (28,4)	1.068 (29,1)	1.113 (27,5)

**Abbildung 3.3.1 Prävalenz der MS über die Jahre 2004 bis 2008 nach Altersgruppen**



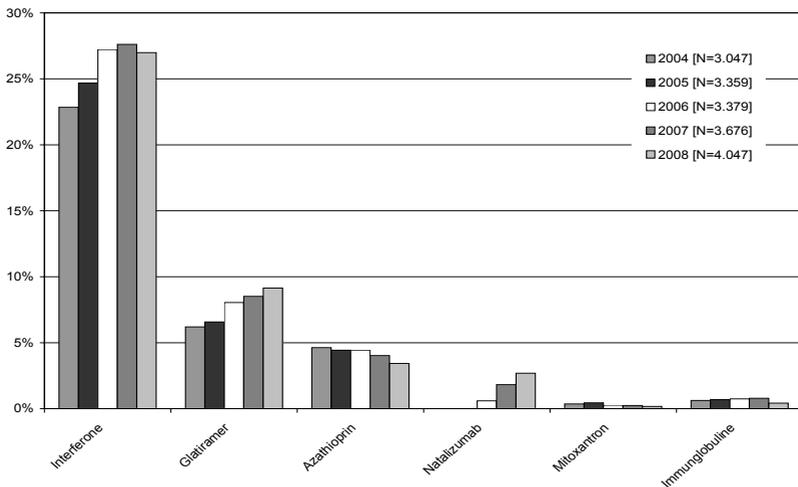
**Abbildung 3.3.2 Häufigkeit der MS im Jahr 2008 nach Alter und Geschlecht in Bezug auf die GEK-Population**



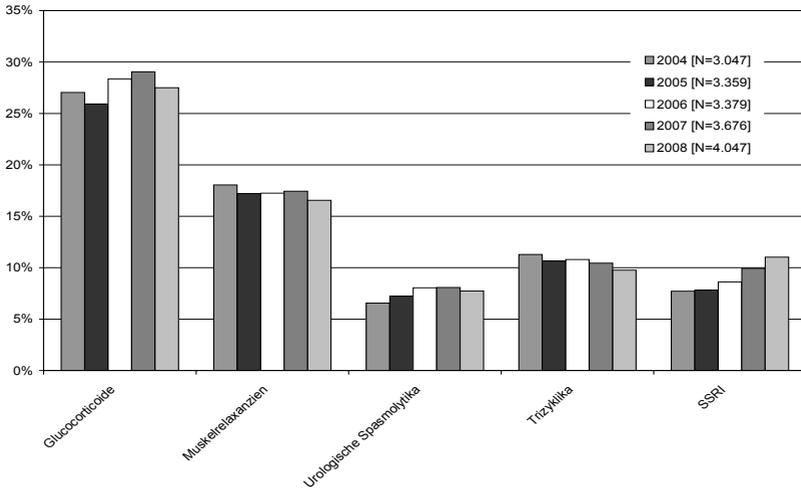
Im zunehmenden Maße erhielten die MS-Patienten krankheitsmodifizierende Immuntherapeutika (s. Tabelle 3.3.1). Waren es 2004 lediglich 33,3% der Versicherten (n=1.013), bekamen im Jahre 2008 40,9% (n=1.656) der identifizierten Patienten solche Arzneimittel verordnet. Den Hauptteil machen hier die Interferone aus, die 22,8% (2004) bis 27,6% (2007) aller Erkrankten ärztlich verschrieben bekamen. Im Beobachtungszeitraum vergrößerte sich mit der Zeit auch der Anteil bei Glatiramer und Natalizumab auf 9,1% bzw. 2,7% (2008). Hinsichtlich der Azathioprin-Präparate ist dagegen ein absteigender Trend festzustellen. Mitoxantron und Immunglobuline spielen kaum eine Rolle (s. Abbildung 3.3.3). Im Jahr 2008 bekamen männliche MS-Patienten in der GEK pro Kopf durchschnittlich 234,1 definierte Tagesdosen (DDD) verordnet, Frauen mit 222,4 DDD etwas weniger. Bis auf die geringer besetzten Altersgruppen <18 Jahre und >=65 Jahre zeigten sich über die verschiedenen Altersgruppen hinweg keine großen Alters- und Geschlechtsunterschiede (s. Abbildung 3.3.5). Bei 27,5% der MS-Patienten kamen im Jahr 2008

auch systemische Glucocorticoide („Cortison“-Spritzen oder Tabletten) zum Einsatz. Im Rahmen der Untersuchung konnte nicht geklärt werden, ob sie zur Behandlung akuter MS-Schübe oder für andere Zwecke eingesetzt werden. Ein nicht unerheblicher Teil wird auch mit Medikamenten zur Therapie der Spastik versorgt, Muskelrelaxanzien (16,6%, 2008) und urologische Spasmolytika (7,7%) (s. Abbildung 3.3.4). Über die Jahre nahm der Anteil MS-Patienten mit Verordnungen von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) zur Behandlung von Depressionen von 7,7% (2004) auf 11,0% (2008) zu. Demgegenüber verringerte sich in geringem Maße der Anteil von Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva versorgt werden, die wie z.B. Amitriptylin nicht nur bei Depressionen, sondern auch zur Behandlung neuropathischer Schmerzen („Nervenschmerzen“) eingesetzt werden, von 11,3% (2004) auf 9,8% (2008). Die Zahlen geben einen Hinweis darauf, dass die Erkrankung MS auch psychische Begleitbelastungen auslösen kann.

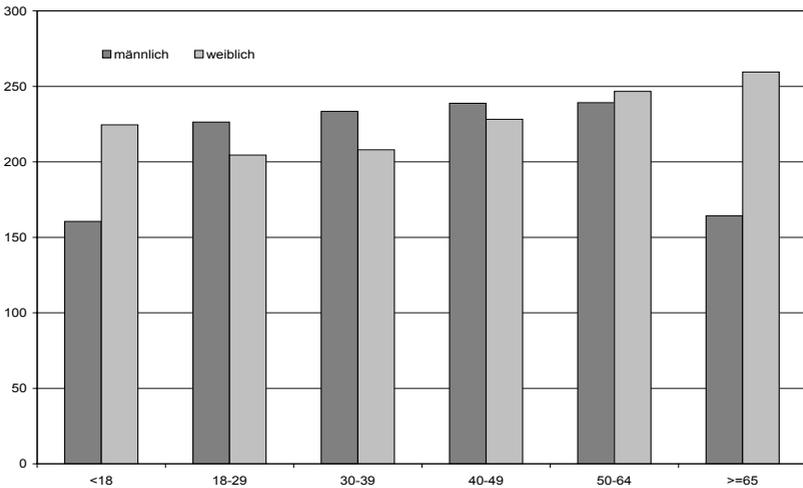
**Abbildung 3.3.3 Anteil MS-Patienten mit Verordnungen krankheitsspezifischer Wirkstoffe**



**Abbildung 3.3.4 Anteil MS-Patienten mit Verordnung von Glucocorticoiden sowie Wirkstoffen zur Behandlung verschiedener MS-Symptome**



**Abbildung 3.3.5 Durchschnittlich pro MS-Patient verordnetes DDD-Volumen von Interferonen nach Alter und Geschlecht (2008)**



## Fazit

Ein zunehmender Teil der MS-Patienten wird mit immunmodulierenden Medikamenten versorgt, bei einem großen Teil handelt es sich hierbei um Interferone, aber auch neuere Substanzen wie Glatiramer oder Natalizumab sind auf dem Vormarsch. Die klinischen Effekte einer krankheitsmodifizierenden Arzneitherapie der MS fallen jedoch auf Basis der verfügbaren Evidenz eher enttäuschend aus. Zum Einen ist die Reduktion der Schubfrequenz durch Medikamente relativ gering ausgeprägt sowie außerdem nur für kurze Zeiträume nachgewiesen und ein Fortschreiten der Behinderung kann wohl höchstens marginal hinausgezögert werden. Zum Anderen geht die Anwendung dieser Mittel mit starken Nebenwirkungen einher und hinter der Langzeitsicherheit stehen zum Teil noch unbeantwortete Fragen.

Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, dass Therapieentscheidungen im Sinne eines „Shared decision-making“ von Arzt und Patient gemeinsam getroffen werden (Heesen et al., 2004). Ein solches Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung ist besonders bei chronischen, unspezifischen und schwer zu diagnostizierenden Erkrankungen angebracht bzw. bei solchen mit mehreren Behandlungsalternativen, die unterschiedliche und unsichere Nutzen oder Nebenwirkungen haben (Scheibler et al., 2008).

### **3.4 Verordnungscharakteristika von Antidepressiva**

**Marcel Sieberer**

#### **Einleitung**

Depressionen zählen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen und werden nach Ergebnissen einer WHO-Studie (Global burden of disease) zu den großen „Volkskrankheiten“ gerechnet. Laut WHO sind weltweit 11,9% aller mit Beeinträchtigungen gelebten Lebensjahre auf Depressionen zurückzuführen (WHO, 2001). Die Inzidenz von depressiven Störungen wird mit 8 bis 20% (Laux, 2003a) und die 12-Monats-Querschnittsprävalenz für Erwachsene (18 bis 65 Jahre) wird nach Ergebnissen des Bundesgesundheits surveys mit 8,3%, die Lebenszeitprävalenz gar mit 17,1% eingeschätzt (Jacobi et al., 2004). Depressionen zeigen ein relativ hohes Rezidiv- und Chronifizierungsrisiko, wobei das Rezidivrisiko mit jeder (weiteren) depressiven Episode ansteigt (vgl. Laux, 2003a). Zudem weisen Patienten mit Depressionen eine hohe somatische (Jacobi et al., 2004), aber auch psychiatrische Komorbidität auf, letztgenannte in erster Linie durch gleichzeitig bestehende Angststörungen oder Abhängigkeitserkrankungen (de Graaf et al., 2002). Die vorstehenden Ausführungen machen deutlich, dass einer frühzeitigen Erkennung und konsequenten Behandlung von Depressionen aus bevölkerungsmedizinischer und sozioökonomischer Sicht ein herausragender Stellenwert beigemessen werden muss.

Antidepressiva sind neben psychotherapeutischen Verfahren und anderen nichtmedikamentösen Behandlungsverfahren wie Elektrokonvulsionstherapie, Wach- oder Lichttherapie ein fester Bestandteil aktueller Behandlungsstandards für depressive Störungen (Bauer et al., 2002). Solche Arzneimittel haben sich in zahlreichen kontrollierten klinischen Studien aus über 50 Jahren als antidepressiv wirksam erwiesen (vgl. Fournier et al., 2010). Allerdings haben kürzlich Metaanalysen eine kon-

troverse Diskussion über die tatsächliche Wirksamkeit von Antidepressiva im Vergleich zu Placebos ausgelöst (Khan et al., 2003; Kirsch et al., 2008; Kirsch, 2009). Die Heftigkeit, mit der diese Kontroverse geführt wurde, fand zwischenzeitliche Höhepunkte in einer Publikation des arznei-telegramms, in der Antidepressiva wegen einer mutmaßlichen Erhöhung des Suizidrisikos als „lebensgefährliche Placebos“ dargestellt wurden und in einer emphatischen Replik der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), in der das arznei-telegramm deshalb als „fahrlässiges Journal“ bezeichnet wurde (Fritze et al., 2005).

In deutschen Hausarztpraxen, die nach wie vor den Hauptanteil der primären Versorgung von Patienten mit Depressionen leisten, werden depressive Störungen einer Untersuchung zufolge in ca. 55% richtig diagnostiziert (Wittchen & Pittrow, 2002). Auch für die medikamentöse antidepressive Behandlung ergaben Untersuchungen in Deutschland keine grundsätzlich besseren Ergebnisse, da sich zeigte, dass nur etwa 60% der behandlungsbedürftig depressiv Erkrankten auch mit Antidepressiva behandelt wurden (Jacobi et al. 2002).

Der vorliegende Beitrag untersucht die Verordnungen von Antidepressiva im ambulanten Bereich und charakterisiert diese nach Einzelwirkstoffen resp. Wirkstoffklassen in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht der Behandelten. Dazu wurden Routinedaten der GEK hinsichtlich der ambulanten Verordnungen von Antidepressiva für alle GEK-Versicherten im Jahr 2009 ausgewertet. Die Ergebnisse werden vor dem Hintergrund des aktuellen wissenschaftlichen Diskurses über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Antidepressiva und einschlägiger aktueller Behandlungsleitlinien diskutiert.

## **Verordnungen von Antidepressiva**

Im Jahr 2009 erhielten durchschnittlich 5,71% aller Versicherten der GEK (entspr. 101.378 Personen) mindestens eine Verordnung eines Antide-

pressivums. Gemessen an der Absolutzahl wurden mit über 86 Tsd. Verordnungen den Versicherten der Altersklasse von 50 bis 59 Jahren die meisten ambulanten Verordnungen über ein Antidepressivum ausgestellt (s. Tabelle 3.4.1).

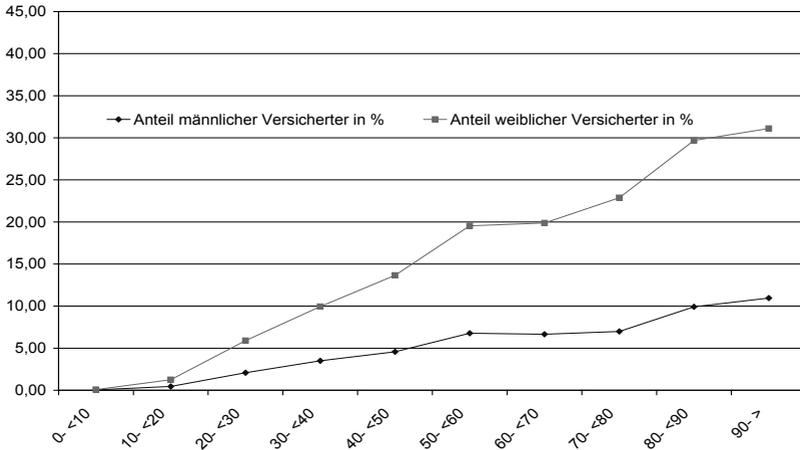
Von allen männlichen Versicherten erhielten durchschnittlich 4,09% (934.194 Personen) und von allen weiblichen Versicherten 7,5% (840.437 Personen) im Berichtszeitraum 2009 mindestens eine Verordnung eines Antidepressivums (AD). Der prozentuale Anteil der Versicherten mit mindestens einer Antidepressiva-Verordnung steigt mit dem Alter der Versicherten kontinuierlich, mit Ausnahme der männlichen Versicherten in der Altersklasse der 60- bis 69-Jährigen, die mit 6,66% knapp unter dem prozentualen Verordnungsanteil (6,78%) in der Altersklasse der 50- bis 59-Jährigen lagen (s. Abbildung 3.4.1). In nahezu allen Altersklassen der über 20-Jährigen lag der prozentuale Anteil der Versicherten mit mindestens einer AD-Verordnung bei den weiblichen Versicherten annähernd doppelt so hoch wie bei den männlichen Versicherten (s. Abbildung. 3.4.1).

**Tabelle 3.4.1 Versicherte nach Altersklassen (in Jahren) mit Antidepressiva-Verordnungen (2009)**

Altersklassen	Anzahl der GEK-Versicherten	Anzahl Vers. mit mind. 1 VO AD	Anteil in Prozent	Anzahl der VO
0 bis 19	378.581	1.400	0,37%	3.383
20 bis 29	242.249	7.205	2,97%	19.767
30 bis 39	255.012	11.124	4,94%	33.104
40 bis 49	354.582	24.096	6,80%	77.022
50 bis 59	268.232	25.440	9,48%	86.281
60 bis 69	168.201	15.813	9,40%	53.143
70 bis 79	103.562	11.138	10,75%	38.850
80 bis 89	31.543	4.704	14,91%	17.255
90 und älter	2.669	458	17,16%	1.690
<b>Gesamt</b>	<b>1.774.631</b>	<b>101.378</b>	<b>5,71%</b>	<b>330.495</b>

Quelle: Eigene Berechnung, VO = Verordnungen, AD = Antidepressiva

**Abbildung 3.4.1 Versicherte (in Prozent) mit mindestens einer Antidepressiva-Verordnung nach Altersklassen (Jahre) und Geschlecht in 2009**



Für beide Geschlechter zählten im Berichtszeitraum die Antidepressiva Citalopram, Mirtazapin, Venlafaxin, Amitriptylin und Sertralin bezogen auf DDD zu den am häufigsten verordneten Antidepressiva (s. Tabelle 3.4.2).

In der vergleichenden Übersicht der Verordnungen nach Antidepressiva-  
klassen fällt auf, dass die Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) mit 46% nahezu die Hälfte aller Verordnungen ausmachen. Tri- und tetrazyklinische Antidepressiva stellen mit etwas über einem Viertel die am zweithäufigsten verordneten AD dar, gefolgt von SNRI (Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) und NaSSA (Noradrenerg und spezifisch serotenerge Antidepressiva) (s. Abbildung 3.4.2). Johanniskraut-Präparate haben hier mit drei Prozent aller Verordnungen einen eher untergeordneten Stellenwert.

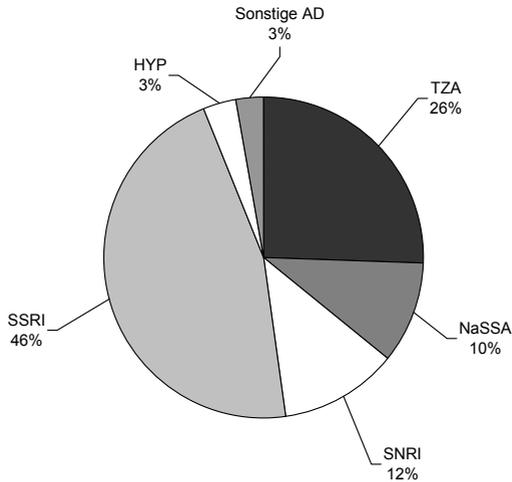
**Tabelle 3.4.2 Führende Antidepressiva-Verordnungen (TOP 10) bei Versicherten nach DDD im Jahr 2009**

Wirkstoff	DDD	Anzahl VO	Anzahl Versicherte	Ausgaben in €
Citalopram	4.747.835,96	51.975	20.886	2.066.218,75
Mirtazapin	2.142.991,34	34.761	14.380	1.564.607,94
Venlafaxin	1.789.933,51	22.355	6.726	2.309.837,53
Amitriptylin	1.667.313,89	40.253	16.106	719.921,98
Sertralin	1.474.770,00	12.155	4.563	658.693,75
Opipramol	1.451.473,44	41.735	18.259	668.399,67
Fluoxetin	1.179.736,00	12.460	4.680	389.312,59
Escitalopram	1.047.290,00	10.445	3.961	1.314.338,19
Paroxetin	1.036.088,54	10.913	4.169	379.415,98
Doxepin	999.678,75	29.310	10.703	535.795,78

Quelle: Eigene Berechnung, DDD = defined daily doses, VO = Verordnungen

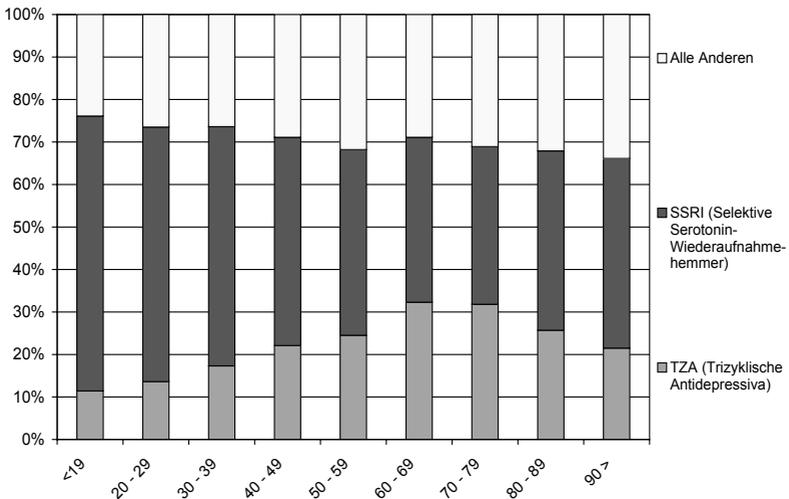
In Abbildung 3.4.3 sind die am häufigsten verordneten Antidepressiva-Klassen für die Versicherten nach Alter veranschaulicht. Bis zu einem Lebensalter von 80 Jahren steigen anteilig die Verordnungen von trizyklischen Antidepressiva (TZA), während SSRI-Verordnungen abnehmen. Erst für die über 80-Jährigen zeichnet sich wieder eine stärkere Verordnung von SSRI bzw. geringe von TZA ab (s. Abbildung 3.4.3). Im Geschlechtervergleich ergeben sich in der ambulanten Verordnungspraxis für die am häufigsten rezeptierten Antidepressiva nur geringe Unterschiede: Während Mirtazapin und Doxepin etwas häufiger für Männer verordnet wurden, fielen die prozentualen Verordnungen von Opipramol und Fluoxetin für die weiblichen Versicherten etwas höher aus (s. Abbildung 3.4.4).

**Abbildung 3.4.2 Anteil unterschiedlicher Antidepressivaklassen nach verordneten DDD bei GEK-Versicherten (2009)**

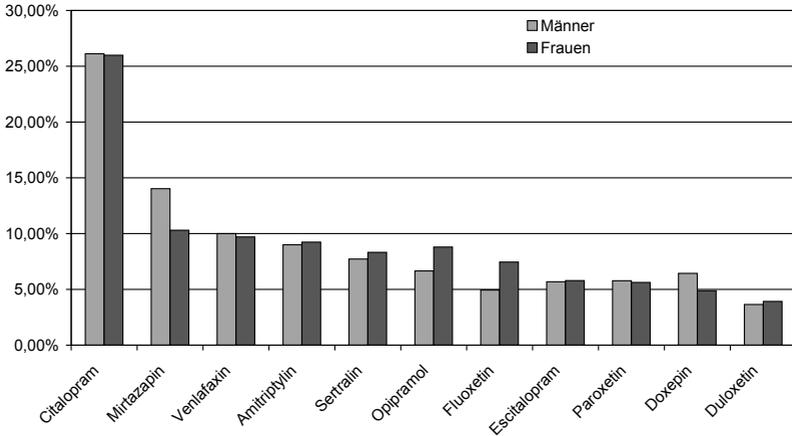


AD = Antidepressiva, TZA = hier Tri- und tetrazyklische AD, NaSSA = Noradrenerg und spezifisch serotonerge AD (hier nur Mirtazapin), SNRI = Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (Venlafaxin, Duloxetin), SSRI = Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, HYP = Johanniskraut und -kombinationen

**Abbildung 3.4.3 Verordnete Antidepressivaklassen (relativ) in DDD nach Alter im Jahr 2009**



**Abbildung 3.4.4** Prozentualer Anteil der am häufigsten verordneten Antidepressiva bei GEK-Versicherten nach Geschlecht



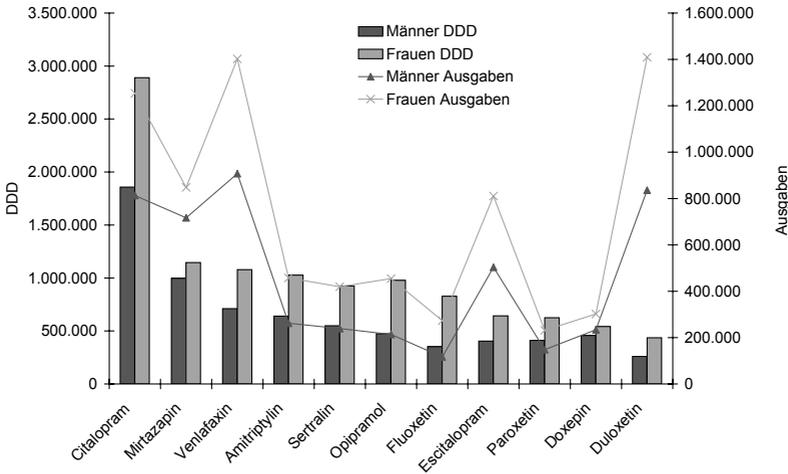
Aus gesundheitsökonomischer Sicht fällt auf, dass für die im Berichtszeitraum (2009) ambulant am häufigsten eingesetzten Antidepressiva vor allem mit den Verordnungen von Venlafaxin, Duloxetin, Escitalopram und Mirtazapin im Vergleich zu den übrigen AD überproportional hohe Kosten verbunden waren (s. Abbildung 3.4.5). So entstanden beispielsweise für die Verordnungen von Venlafaxin mit rund 1,79 Mio. definierten Tagesdosen (DDD) Kosten von mehr als 2,30 Mio. Euro, wohingegen für eine nahezu 2,5-fache Verordnungsmenge Citalopram (über 4,74 Mio. DDD) die jährlichen Gesamtkosten mit rund 2,06 Mio. Euro noch darunter lagen (s. auch Tabelle 3.4.2). Die therapeutische Relevanz für diese Ausgabenunterschiede bleibt eher zweifelhaft!

## Diskussion

### Unterversorgung trotz steigender Verordnungsraten?

Über die letzten zwei Jahrzehnte wurden stetig steigende Verordnungszahlen (DDD) für Antidepressiva beobachtet, die damit vom allgemeinen Trend rückläufiger Arzneiverordnungen zu Lasten der GKV im gleichen

**Abbildung 3.4.5 Verordnungsmengen (DDD) und korrespondierende Ausgaben für meist verordnete Antidepressiva nach Geschlecht in 2009**



Zeitraum abweichen (Übersicht in Fritze, 2009). Für die erwachsenen GEK-Versicherten sind zwischen 2000 und 2008 die jährlichen Ausgaben für Antidepressiva insgesamt von knapp 5 Mio. auf über 13 Mio. Euro angestiegen (vgl. Schick Tanz et al., 2009) und nach eigenen Berechnungen in 2009 weiter auf nunmehr ca. 14,5 Mio. Euro. Der Anstieg der Verordnungszahlen wird in der öffentlichen Diskussion zum einen auf eine Verbesserung einer bisherigen „Unterversorgung“ von depressiven Patienten mit einer adäquaten Antidepressiva-Therapie und auf Indikationserweiterungen (bspw. Angsterkrankungen oder zur Rezidivprophylaxe von Depressionen) sowie den relativ weit verbreiteten Off-Label-Use dieser Substanzen zurückgeführt (Fritze, 2009). Antidepressiva werden zusätzlich für eine Reihe anderer Indikationen, wie Angst- und Zwangsstörungen, Essstörungen, Enuresis nocturna und nicht zuletzt auch in der differentiellen Behandlung von Schmerzsyndromen eingesetzt. Die dargestellten aktuellen Verordnungsraten von Antidepressiva bei GEK-Versicherten erlauben aber keine Schlussfolgerungen zur medikamentösen Behandlungssituation einzelner Erkrankungen, da in dieser allgemeinen

Auswertung kein direkter Indikationsbezug bzw. Diagnose hergestellt werden kann, zumal schon gar nicht im Off-Label-Use. Bei der Bewertung der Ergebnisse sollte dennoch berücksichtigt werden, dass bei einem großen Teil der hausärztlich Behandelten – trotz „antidepressiver“ Zielsetzung der Verordnungen – gar keine klinisch relevante Depression vorliegt (Ornstein et al., 2000; Jacobi et al., 2002), also eine medikamentöse Behandlung mit unsicherer bzw. fehlender Indikation erfolgt.

### **Verordnungen aus unterschiedlichen Antidepressivaklassen**

In der Ende 2009 veröffentlichten S3-Leitline/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression wird den Antidepressiva vor allem zur Behandlung mittelgradiger und schwerer Depressionen ein Stellenwert beigemessen (DGPPN, 2009). Laut einer jüngst publizierten Metaanalyse wächst der Benefit einer antidepressiven Medikation mit der Symptomschwere, also vor allem Patienten mit sehr schweren Depressionen profitieren von einer medikamentösen Therapie, wohingegen solche mit geringer oder moderater Symptomschwere möglicherweise nur minimale oder gar keine Vorteile von einer Antidepressiva-Therapie erwarten können (Fournier et al., 2010).

Die S3-Leitline geht zudem nicht davon aus, dass sich die zugelassenen chemisch definierten Einzelstoffe hinsichtlich ihrer antidepressiven Wirksamkeit signifikant unterscheiden. Die Entscheidung für den Einsatz eines bestimmten Antidepressivums sei daher vor allem nach dem Nebenwirkungs- und Interaktionsprofil der jeweiligen Substanz zu treffen (DGPPN, 2009). Die vorliegenden Verordnungszahlen sprechen dafür, dass sich der seit Ende der 1990er Jahre beobachtete Trend einer bevorzugten Verordnung so genannter neuerer AD (vgl. Fritze, 2009) fortsetzt. Die Frage, ob die neueren Antidepressiva (überwiegend SSRI) den klassischen (trizyklischen) Antidepressiva hinsichtlich ihrer antidepressiven Wirksamkeit überlegen sind, wird kontrovers diskutiert (vgl. Mann, 2005). Aussagekräftige Untersuchungen sprechen für eine vergleichbare

Wirksamkeit der verschiedenen Antidepressivaklassen (Barbui & Hotopf, 2001; Hansen et al., 2005). Man geht davon aus, dass über alle Antidepressiva hinweg nur etwa die Hälfte der behandelten Patienten auch tatsächlich auf die Therapie mit einer Symptomreduktion von über 50 % auf einschlägigen Depressionsskalen (Hamilton Rating Scale for Depression) ansprechen, während ein vollständiges Abklingen der Depression nur bei 30 % der Behandelten erwartet werden kann (Anderson, 2000). Nach eher optimistischen Schätzungen liegt die Non-Response-Quote für Antidepressiva immerhin noch bei ca. 30 %, weshalb intensive Forschungsanstrengungen bei der Entwicklung innovativer medikamentöser Therapien gefordert werden (Rupprecht et al., 2004). Eine Metaanalyse hat für die AD der „neuen Generation“, zu denen neben den SSRI in erster Linie Mirtazapin, Venlafaxin und Duloxetin sowie Reboxetin zählen, allerdings doch gewisse Abstufungen der Effektivität und der Akzeptanz seitens der Patienten herausgearbeitet: Hervorgehoben wurden Escitalopram und Sertralin als möglicherweise anderen neueren AD überlegene Wirkstoffe, während Reboxetin im Vergleich zu allen anderen untersuchten modernen AD schlechter abschnitt (Cipriani et al., 2009). Vorteile sogenannter neuerer AD, vornehmlich der SSRI, liegen in ihrer geringeren akuten Toxizität (bspw. bei Überdosierung) und vor allem auch in den geringeren anticholinergen Nebenwirkungen sowie einem geringeren Risiko für kardialen Reizleitungsstörungen (Lange-Asschenfeldt, 2010). Auch innerhalb der einzelnen Substanzklassen ergeben sich weitere relevante Unterschiede, beispielsweise zeigt Citalopram bei Überdosierung eine im Vergleich höhere Toxizität als andere SSRI (Hawton et al., 2010). Obgleich Johanniskraut (*Hypericum*) in der S3-Leitlinie zur Behandlung leichter und mittelschwerer depressiver Symptome alternativ zu den chemisch definierten Einzelsubstanzen genannt wird, bestehen für dieses Phytopharmakon zumindest Zweifel an einer gleichwertigen Wirksamkeit bei einem andererseits erheblichen Interaktionspotential (Linde et al., 2005). Zwar nehmen die Verordnungen von Johanniskraut und -kombinationen zu Lasten der GKV in der vorliegenden Untersuchung mit nur drei Prozent einen eher untergeordneten Stellenwert ein, allerdings ist an-

zunehmen, dass die Einnahme von Hypericum-Präparaten aufgrund der auch rezeptfreien Verfügbarkeit insgesamt noch viel weiter verbreitet ist.

Aus pharmakoökonomischer Sicht fällt anhand der vorliegenden Daten auf, dass für einen Teil der GEK-Versicherten einzelne, „neuere“ Antidepressiva eingesetzt wurden, für die trotz eher geringer Verordnungszahlen vergleichsweise hohe Kosten angefallen sind (s.o.). Pharmakoökonomische Untersuchungen zu Antidepressiva liegen für eine differenzierte Bewertung solcher Daten allerdings noch nicht in ausreichender Menge oder Qualität vor, so dass empirisch gesicherte Aussagen hierzu bislang nicht gemacht werden können (Laux, 2003b).

### **Genderaspekte**

Die auch hierzulande gemachte Beobachtung, dass Frauen im Vergleich zu Männern etwa doppelt so häufig an Depressionen erkranken, findet sich auch in internationalen Studien und Metaanalysen weitgehend bestätigt (Fryers et al., 2003). Die vorliegend ausgewerteten Routinedaten der GEK zeigen, dass Frauen in nahezu allen Altersklassen etwa doppelt so häufig AD verordnet bekommen wie gleichalte Männer. Die höheren Verordnungsraten bei Frauen spiegeln also möglicherweise entsprechend höhere Prävalenzraten für depressive Störungen wieder. Allerdings haben andere Untersuchungen gezeigt, dass Frauen im höheren Lebensalter nicht nur häufiger mit AD, sondern im Vergleich zu Männern vor allem auch häufiger mit Neuroleptika behandelt werden (Hach et al., 2004). Die Ursachen für die höheren Verordnungsraten können vermutlich also nicht nur monokausal höheren Prävalenzraten indikationsbegründender Erkrankungen zugeschrieben werden. In Österreich fiel bei der Auswertung von Routinedaten einer Gebietskrankenkasse auf, dass vor allem einkommensschwache und arbeitslose Frauen besonders viele, aber auch billigere Antidepressiva verordnet bekamen (Bencic et al., 2007). In den vorliegenden Daten findet sich nicht bestätigt, dass Frauen grundsätzlich mit kostengünstigeren AD behandelt werden, mit Ausnahme von Mirtaza-

pin, das als eines der kostenintensiveren AD etwas häufiger bei Männern rezeptiert wurde. Möglicherweise wird Mirtazapin wegen des mit dieser Substanz assoziierten vergleichsweise höheren Risikos einer Gewichtszunahme (Fava, 2000) und deshalb mangelnder Akzeptanz bei Frauen seltener verordnet. Diese Annahme kann anhand der vorliegenden Daten aber nicht geklärt werden und bleibt daher spekulativ.

### **Antidepressiva im höheren Lebensalter**

Die berichtete Prävalenz von Depressionen im höheren Lebensalter variiert in Abhängigkeit von der Studienmethodik und der untersuchten Population ganz erheblich von knapp ein Prozent bis annähernd 50 % (Djernes, 2006). Die vorliegenden Zahlen lassen erkennen, dass die Rate von AD-Verordnungen mit dem Alter der Versicherten zunimmt, was zum Teil Beobachtungen aus früheren Studien bestätigt. Beispielsweise konnte in einer Untersuchung gezeigt werden, dass die Zahl der Verordnungen von Antidepressiva (und Neuroleptika) für ältere Menschen bei bestehender Pflegebedürftigkeit und zusätzlich bei Pflegeheimunterbringung signifikant ansteigt, wobei die Verordnungsrate für Antidepressiva im Heimbereich bei circa 15 % lag (Hach et al., 2004).

Neben den mit dem Alter ansteigenden AD-Verordnungsraten fällt bei den vorliegenden Ergebnissen auf, dass mit zunehmendem Alter (bis 80 Jahre) anteilig weniger SSRI und stattdessen mehr TZA verordnet werden. Diese Beobachtung verwundert, da SSRIs wegen ihres besseren Verträglichkeitsprofils bei schwererer somatischer Komorbidität, insbesondere bei kardiovaskulären Begleiterkrankungen, im Gegensatz zu TZA bevorzugt zur Behandlung leichter und mittelschwerer Depressionen empfohlen werden. Zusätzlich ist keine Rationale für die bevorzugte Verordnung von Amitriptylin aus der Gruppe der TZA bei den älteren Versicherten erkennbar, da Amitriptylin als Vertreter der tertiären Amine zusätzlich stärkere anticholinerge Nebenwirkungen erzeugt, als beispielsweise das sekundäre Amin Nortriptylin (Berghöfer et al., 2005). Die Verordnungscharakteri-

stika für die älteren Versicherten lassen damit vermuten, dass bei den AD-Verordnungen medizinische Indikationen bzw. mutmaßlich bestehende Kontraindikationen schlechter berücksichtigt wurden als für die jüngeren Altersgruppen. Die vorliegenden Daten können daher die Annahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), dass „die verbesserten Möglichkeiten zur Behandlung älterer Patienten durch neuere, risikoärmere Arzneimittel zur Ausweitung der Verordnungen beigetragen“ haben könnten (AkdÄ, 2008), nicht bestätigen.

### **Schlussfolgerungen**

Die vorliegenden Daten untermauern, dass Antidepressiva ambulant zunehmend verordnet werden. Trotz kontinuierlich steigender Verordnungszahlen für Antidepressiva steht ein wissenschaftlicher Nachweis darüber noch aus, dass sich dadurch die Behandlungsqualität für die primären Indikationsgebiete tatsächlich verbessert.

Zu erwartende therapeutische Wirkungen müssen gegen mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen abgewogen werden, wobei vor allem Wirkstoffe mit stärkeren anticholinergen Eigenschaften (wie z.B. TZA) bei Patienten in höherem Lebensalter besonders kritisch zu bewerten sind.

Sozio- bzw. pharmakoökonomische Gesichtspunkte sollten bei der Verordnung von Antidepressiva insgesamt stärker berücksichtigt werden, indem Substanzen mit höheren Therapiekosten für Fälle mit nachweislich besserer therapeutischer Wirkung oder individuell günstigerer Nutzen-Risiko-Relation vorbehalten bleiben.

### **3.5 Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit nicht-organischer Harninkontinenz**

**Falk Hoffmann, Christian Steuber**

#### **Das Störungsbild**

Der Begriff (Harn-)Inkontinenz wird überwiegend bei älteren Menschen gebraucht, allerdings ist der damit gemeinte unwillkürliche Urinverlust auch ein häufiges Problem bei Kindern und Jugendlichen. Die Begriffe „Harninkontinenz“ und „Einnässen“ werden in dieser Altersgruppe im deutschen Sprachgebrauch üblicherweise synonym verwendet. Nach der im Jahr 2006 von der International Childrens Continence Society (ICCS) veröffentlichten Terminologie unterscheidet man bei Kindern zunächst zwischen kontinuierlicher und intermittierender Harninkontinenz (Néveus et al., 2006). Bei der extrem seltenen kontinuierlichen Harninkontinenz liegt ein dauerhafter unwillkürlicher Urinverlust vor, der fast immer eine organische Ursache hat (in der Regel Fehlbildungen der Harnwege). Die deutlich häufigere intermittierende Harninkontinenz kann am Tage und/oder in der Nacht vorliegen. Dabei sind in aller Regel keine organischen Ursachen vorhanden (=nicht-organische bzw. funktionelle Harninkontinenz). Die Begriffe „Enuresis“, „Enuresis nocturna“ und „nächtliche (intermittierende) Harninkontinenz“ werden synonym gebraucht (Néveus et al., 2006).

Formen der nicht-organischen Harninkontinenz sind die monosymptomatische Enuresis, die nicht-monosymptomatische Enuresis, die Dranginkontinenz, die dyskoordinierte Miktions, der Miktionsaufschub sowie weitere seltene Störungsbilder.

Wasserlassen und Wasserhalten ist ein hochkomplexer Prozess. Der Schließmuskel der Blase muss sich in seiner Funktion erst ausbilden und der Hormonhaushalt des Kindes muss sich auf einen Tag-Nacht-Rhyth-

mus einstellen. Die ungehemmte reflexartige Entleerung der Blase im Säuglingsalter wird einer im Laufe der Entwicklung ausreifenden, zunehmenden zentralnervösen Inhibition unterstellt. Außerdem muss das Kind erst lernen, Körpersignale wahr und ernst zu nehmen, um frühzeitig eine Toilette aufzusuchen oder nachts wach zu werden (IQWiG, 2010). Normalerweise entwickelt sich die Fähigkeit, die Blasenfunktion bewusst zu kontrollieren, in den ersten drei bis sechs Lebensjahren. Allerdings kann dies individuell sehr unterschiedlich verlaufen. Erst ab Vollendung des 5. Lebensjahres (60. Monat) spricht man deshalb nach den Diagnosekriterien der ICCS sowie nach der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) von einer Harninkontinenz. Zudem kann diskutiert werden, ob auch im Alter von über fünf Jahren ein gewisser Prozentsatz der Kinder eine „physiologische Harninkontinenz“, also schlicht eine Verzögerung beim Erwerb der Kontinenz, aufweist. Laut den Diagnosekriterien der ICD-10 muss die Harninkontinenz mindestens drei Monate andauern und bei Kindern unter sieben Jahren in einer Häufigkeit von mindestens zweimal pro Monat bzw. bei Älteren mindestens einmal monatlich auftreten.

Die Angaben zur Häufigkeit (der so genannten Prävalenz) des Einnässens bei Kindern variieren teils erheblich zwischen den Studien, was vor allem an unterschiedlichen Altersgruppen bzw. Definitionen des Störungsbildes liegt. Die Unterschiede bezüglich der Definition betreffen einerseits die Einnässfrequenz und andererseits die berücksichtigten Formen, also ob Symptome nur in der Nacht oder auch am Tag bzw. nur intermittierende Formen eingeschlossen werden. Eine australische Studie, bei der 2.292 Eltern von Kindern zwischen fünf und zwölf Jahren befragt wurden, zeigte, dass 15 % der Kinder eine nächtliche Harninkontinenz und zwei Prozent eine isolierte Tagessymptomatik haben sowie vier Prozent sowohl am Tag als auch in der Nacht einnässen (Bower et al., 1996). Wichtig an dieser Untersuchung ist neben den teils schwer nachvollziehbaren Berechnungen der Autoren, dass bei etwa zwei Drittel (sowohl der Kinder mit Symptomen am Tag wie auch in der Nacht) weniger als einmal im Mo-

nat ein „Malheur“ passiert. Auch andere Studien haben gezeigt, dass das nächtliche Einnässen im Vergleich zu Tagessymptomen deutlich häufiger vorkommt und dass ein Großteil der betroffenen Kinder sowohl tagsüber als auch nachts einnässt (Caldwell et al., 2005). Bei der ALSPAC-Studie (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) wurden in einer englischen Region die Eltern aller zwischen April 1991 und Dezember 1992 Neugeborenen zu verschiedenen Zeitpunkten befragt (Butler & Heron, 2008). Mindestens zwei nasse Nächte pro Woche lagen im Alter von 54 Monaten (4,5 Jahre) noch bei 8,4% vor, selteneres nächtliches Einnässen betraf immerhin 21,6% der Kinder. Im Alter von 115 Monaten (9,6 Jahre) lagen die entsprechenden Werte noch bei 1,5% bzw. 8,2%. Jungen waren zu allen Messzeitpunkten häufiger betroffen als Mädchen. Die Studie zeigt eindrucksvoll, dass die Symptomatik mit der Zeit oft von selbst zurückgeht. Auch der Anteil Betroffener mit zusätzlicher Tag-Symptomatik nahm im Laufe der Zeit ab. Es ist allerdings nicht möglich vorherzusagen, bei welchen Kindern dies der Fall sein wird. Insgesamt belegen verschiedene Untersuchungen, dass Jungen in etwa zweimal häufiger von nächtlichem Einnässen betroffen sind als Mädchen (Robson, 2009). Mädchen nässen hingegen häufiger am Tag ein (Caldwell et al., 2005). Nach unserem Wissen wurden bisher keine validen Daten zur Häufigkeit aus Deutschland publiziert.

Wichtig ist an dieser Stelle anzumerken, dass sowohl die oben zitierte australische Befragung (Bower et al., 1996) wie auch eine weitere Analyse der ALSPAC-Studie (Butler et al., 2005) übereinstimmend zu dem Ergebnis kommen, dass lediglich ein Drittel der betroffenen Eltern aufgrund des Einnässens ärztliche Hilfe in Anspruch nimmt.

Bei der Diagnose ist das wichtigste Ziel herauszufinden, ob organische oder funktionelle Störungen für das Einnässen verantwortlich sind und welche Form der Harninkontinenz vorliegt. Weiterhin gilt es, Begleiterkrankungen (so genannte Komorbiditäten), zu denen beispielsweise Harnwegsinfekte, Verstopfung, Stuhlinkontinenz, Aufmerksamkeitsdefizit-/

Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Schlaf- oder Entwicklungsstörungen gehören können, zu erfassen. Als unabdingbare Basisdiagnostik werden folgende nicht-invasive Instrumente empfohlen (vgl. DGKJPP, 2007; Robson, 2009; KgKS, 2010):

- Strukturierte Anamnese und Anamnesegegespräch (z.B. Erfragung von Symptomen, Frequenz, Leidensdruck, bisherige Therapieversuche, Blasentagebuch zur Erfassung der Miktions- und Einnässfrequenz sowie der Einnäss- und Trinkmengen),
- Körperliche Untersuchung (z.B. Erfassung des Entwicklungsstandes und des Verhaltens, Abtasten des Bauches, Suche nach Veränderungen der Wirbelsäule, des Genitalbereichs),
- Apparative, Labor- und Testdiagnostik (Urinstatus, Ultraschalluntersuchung und Harnflussmessung).

Weitere invasive radiologische oder urologische Untersuchungen (wie z.B. Blasenspiegelung, Blasendruckmessung, Röntgenuntersuchung der Blase mit Kontrastmittel) sind bei der weit überwiegenden Zahl der Patienten entbehrlich.

### **Behandlungsoptionen der nicht-organischen Harninkontinenz und ihre Evidenz**

Wie bereits beschrieben, sollte die Diagnose einer Harninkontinenz erst ab einem Alter von über fünf Jahren gestellt werden. Ausländische Leitlinien empfehlen teilweise sogar, erst ab sieben Jahren zu behandeln (Paediatric Society of New Zealand, 2005). Eine Behandlungsindikation ergibt sich aus dieser Diagnose erst nach Abwägung der Krankheitswertigkeit des Störungsbildes. Diese hängt ab von der Form der Harninkontinenz und von den vorhandenen Komorbiditäten; in hohem Maße aber auch von der sozialen Bewertung des Symptoms und dem individuellen Leidensdruck von Patient und Familie. Der sowohl für das Kind wie auch die Eltern relevante Therapieerfolg (und damit auch das in Studien wichtige

Zielkriterium) ist weniger die Reduktion von Einnäss-Episoden sondern vielmehr das komplette „trocken sein“ und dauerhaft bleiben.

Grundsätzlich ist der Forschungsstand zur Therapie beim Einnässen tagsüber im Vergleich zur nächtlichen Symptomatik unbefriedigend (DGKJPP, 2007; Sureshkumar et al., 2003). Immer mehr etabliert sich das Konzept der Urotherapie als integrierte Anwendung nicht-medikamentöser und nicht-chirurgischer Behandlungsverfahren (Néveus et al., 2006, Hoebcke, 2006). Neben der Standardurotherapie, bei der vor allem edukative und verhaltenstherapeutische Maßnahmen im Vordergrund stehen, werden bei der speziellen Urotherapie auch weitere Interventionen eingesetzt (z.B. Alarmsysteme, Biofeedback). Grundsätzlich liegen zwar noch keine ausreichenden Belege aus hochwertigen Studien vor, die die Wirksamkeit eines umfassenden urotherapeutischen Programms nachweisen, allerdings geben die einzelnen kleineren Studien durchaus Hinweise darauf, dass solche Maßnahmen wirksam sein können (Glazener et al., 2004; Robson, 2009).

Weiterhin kann der Einsatz so genannter urologischer Spasmolytika (Anticholinergika) in Betracht gezogen werden, vor allem bei Vorliegen einer überaktiven Blase mit Dranginkontinenz (Néveus et al., 2009; Paediatric Society of New Zealand, 2005). Diese Mittel hemmen die Kontraktion der Blasenwandmuskulatur und sollen damit imperativen Harndrang und unwillkürliche Blasenentleerungen verhindern. Wahrscheinlich haben sie auch zusätzliche, zentralnervöse Effekte. Als Substanzen werden bei Kindern vor allem Propiverin (in Mictonorm®/Mictonetten®) und Oxybutynin (u.a. in Spasmyl®, Oxybutynin-ratiopharm®, Oxymedin®) eingesetzt. Diese Präparate haben sich bei Erwachsenen mit Dranginkontinenz bewährt. Für Kinder mit funktioneller Harninkontinenz liegen nach verschiedenen Übersichtsarbeiten allerdings weder für Einnässen am Tag noch für nächtliche Symptome überzeugende Wirksamkeitsbelege vor (Glazener et al., 2003a; Robson, 2009; Sureshkumar et al., 2003). Ein kürzlich publizierter RCT verglich Propiverin bei Kindern mit überaktiver

Blase und Dranginkontinenz über einen Zeitraum von acht Wochen mit Placebo (Marschall-Kehrel et al., 2009). Die herstellergesponserte Studie zeigte eine Senkung der Miktionsfrequenz sowie eine Reduktion der Inkontinenzepisoden. Der patientenrelevante Endpunkt „trocken sein“ wurde allerdings ebenso wenig untersucht wie die dauerhafte Wirksamkeit nach Absetzen der Behandlung. Über die Sicherheit bei Langzeitanwendung dieser Mittel bei Kindern ist nichts bekannt. Studien an Erwachsenen, die eine Verschlechterung kognitiver Funktionen zeigen (Kay & Ebinger, 2008), sollten zur Zurückhaltung beim Einsatz bei nicht-organischer Harninkontinenz führen. Eine Vielzahl weiterer möglicher unerwünschter Wirkungen, wie u.a. Mundtrockenheit, Müdigkeit, Verhaltensveränderungen, Herzrhythmusstörungen, Verstopfung und Übelkeit limitiert zudem den Einsatz urologischer Spasmolytika bei Kindern.

Bei Harninkontinenz am Tag und auch nachts (so genannte nicht-monosymptomatische Enuresis) wird zunächst empfohlen, die Tagessymptomatik zu behandeln und anschließend die Nachtproblematik anzugehen. Für das isolierte nächtliche Einnässen (monosymptomatische Enuresis) ist die Evidenz besser. Zu Beginn der Behandlung sollten neben Beratung und Motivation von Kind und Eltern weitere einfache verhaltenstherapeutische Verfahren wie das Führen eines Kalenders erfolgen, in den das Kind z.B. in Form von Sonne und Wolken eintragen soll, ob es die Nacht trocken „überstanden“ hat oder nicht (DGKJPP, 2007). Die als Alarmsysteme, Klingelgeräte, Wecksysteme oder auch apparative Verhaltenstherapie (AVT) bezeichneten Hilfsmittel werden bei nächtlichem Einnässen als Behandlung der Wahl empfohlen (DGKJPP, 2007). Diese Geräte haben das Ziel, das Kind (bzw. auch die Eltern) nachts zu wecken, wenn es einnässt. Nach dem Wachwerden soll das Gerät ausgeschaltet und die Toilette aufgesucht werden. Alarmsysteme (entweder als Klingelmatten oder tragbare Klingelhosen) bestehen aus einem Feuchtigkeitsfühler, der über Kabel oder drahtlos mit einer lauten Geräuschquelle oder einem Vibrationsgerät verbunden ist, die beim Einnässen ausgelöst werden.

Für die Therapie mit Alarmsystemen (Glazener et al., 2005) liegen systematische Reviews der Cochrane Collaboration vor. Solchen Übersichtsartikeln liegt eine umfassende und nachvollziehbare Recherche in medizinischen Datenbanken zugrunde. In die aktuelle Version des Cochrane-Reviews zum Stellenwert von Alarmsystemen wurden 56 randomisierte kontrollierte bzw. quasi-randomisierte Studien mit insgesamt 3.257 Kindern eingeschlossen. Je nach Einzelstudie variierten die Fallzahlen zwischen 14 und 222 Kindern und 22 der 56 Studien (39%) hatten eine Behandlungsdauer von mehr als acht Wochen. Insgesamt wird jedoch die methodische Qualität vieler Studien als schlecht eingeschätzt. Nur etwa die Hälfte von ihnen (29 von 56) lieferte Daten zum dauerhaften Erfolg nach Beendigung der Therapie (Glazener et al., 2005). Von 100 mit Alarmsystemen behandelten Kindern wurden 66 trocken (66%), 62 mehr als ohne Behandlung (4%). Als „trocken“ wurde von den Autoren definiert, dass ein Kind mindestens 14 Nächte hintereinander nicht ins Bett gemacht hat. Etwas weniger als die Hälfte der mit Alarmsystemen Behandelten blieb auch nach Beendigung der Therapie trocken (44 von 100 Kindern), während dies bei den Nichtbehandelten lediglich eins von 100 Kindern waren. Weckapparate können also, richtige Handhabung vorausgesetzt, zur dauerhaften „Heilung“ der monosymptomatischen Enuresis führen.

Auch für die medikamentöse Behandlung (Glazener et al., 2002; 2003a; 2003b) existieren Cochrane-Reviews. Zur Therapie des nächtlichen Einrüssens liegen für Desmopressin (u.a. in Minirin®, Desmogalen®, Nocutil®) Wirksamkeitsbelege vor. Der Wirkstoff ähnelt dem im menschlichen Körper vorkommenden Hormon Vasopressin (auch antidiuretisches Hormon (ADH) genannt). Desmopressin wirkt auf die Nieren und reduziert die Urinausscheidung. Abends verabreicht, soll dadurch die Blasenfüllung in der Nacht reduziert werden. Damit verbleibt allerdings mehr Wasser im Körper. Nur insgesamt vier kleinere Studien (mit 316 Teilnehmern) verglichen direkt die Wirksamkeit von Desmopressin mit Alarmsystemen und lediglich zwei davon (mit 119 Teilnehmern) lieferten Informationen zu

Rückfällen nach Beendigung der Therapie. Zwar zeigte sich die Tendenz, dass sich in der ersten Woche weniger nasse Nächte unter Desmopressin und nach Beendigung der Behandlung weniger Rückfälle unter Alarmsystemen ereigneten, die Daten ließen aber keine abschließende und statistisch abgesicherten Schlussfolgerungen zu. In der aktuellsten Version des Cochrane-Reviews zur Wirksamkeit von Desmopressin im Vergleich zu anderen Behandlungen des nächtlichen Einnässens wurden 74 Studien mit insgesamt 3.448 Kindern berücksichtigt (Glazener et al., 2002). Die Ergebnisse lassen sich weniger gut darstellen, da Desmopressin in Dosierungen zwischen 10 und 60 µg gegeben wurde und der überwiegende Teil der Studien lediglich die Anzahl nasser Nächte und nicht das Zielkriterium „trocken sein“ angaben. Insgesamt lässt sich aber festhalten, dass Desmopressin nach Behandlungsbeginn sehr schnell die Anzahl nasser Nächte reduziert, der Erfolg nach Absetzen der Medikation aber wahrscheinlich nicht anhält. In der gemeinsamen Betrachtung beider Übersichtsarbeiten schlussfolgern die Autoren, dass zwar unter Desmopressin ein schnellerer Therapieerfolg einsetzt, Alarmsysteme aber aufgrund des langfristigen Erfolgs die wirksamere Methode gegen Bettnässen sind.

Auch wenn Desmopressin in der Pädiatrie als vergleichsweise sicheres Arzneimittel gilt, kann es im Gegensatz zu Alarmsystemen potentiell schwerwiegende unerwünschte Wirkungen haben. Am meisten gefürchtet ist dabei die Wasserintoxikation mit Hyponatriämie. Dies ist auch der Grund, warum Kinder etwa eine Stunde vor bis acht Stunden nach der Anwendung dieses Mittels nur bei Durst Flüssigkeit zu sich nehmen sollen. Anzeichen dieser Entgleisung des Wasser- und Elektrolythaushalts sind u.a. Übelkeit, Krämpfe, Kopfschmerzen oder Bewusstseinsstörungen. Bei der Analyse von 93 Hyponatriämien bei Kindern unter Desmopressin zeigte sich, dass alle Betroffenen das Präparat intravenös oder als Nasenspray erhalten hatten (Thumfart et al., 2005). Kein Fall wurde unter der Anwendung von Tabletten berichtet. Die deutschen Zulassungsbehörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), hat aufgrund dieser Beobachtungen im Mai 2007 die Anwendung von Desmo-

pressin bei Enuresis nocturna als Nasenspray als nicht mehr vertretbar angesehen und diese Indikation gestrichen (BfArM, 2007). Nasensprays mit diesem Wirkstoff sind zwar weiterhin im Handel, allerdings sind sie nur noch zugelassen bei der seltenen Stoffwechselkrankheit Diabetes insipidus sowie Polyurie und Polydipsie bei Vorliegen anderer Formen des ADH-Mangels. Tabletten sind weiterhin auch zur Behandlung des nächtlichen Einnässens ab dem 5. Lebensjahr zugelassen. Der Einsatz von Desmopressin Nasenspray bei nächtlichem Einnässen ist nach Mai 2007 ein Gebrauch jenseits der Zulassung, also ein so genannter Off-Label-Use. Das BfArM hat neben der Streichung der Indikation über das Risiko mittels eines Rote-Hand-Briefs Kinderärzte, Urologen und Allgemeinmediziner informiert.

Auch die Wirksamkeit von Medikamenten aus der Gruppe der so genannten trizyklischen Antidepressiva ist bei nächtlichem Einnässen gut belegt, allerdings hält auch hier die Wirkung nach dem Absetzen der Mittel nicht an (Glazener et al., 2003b). In Deutschland ist aus dieser Gruppe ausschließlich der Wirkstoff Imipramin (u.a. in Tofranil<sup>®</sup>, Imipramin-neuraxpharm<sup>®</sup>) für die Behandlung der Enuresis ab dem Alter von fünf Jahren zugelassen. Aufgrund potentiell lebensbedrohlicher hepato- und kardiotoxischer Nebenwirkungen, wobei auch Todesfälle berichtet wurden (Pitzer, 2010), gilt der Einsatz nur dann als vertretbar, wenn alle anderen Therapien erfolglos waren und eine umfassende Überwachung stattfindet (Nevéus et al., 2009). Die australische Leitlinie sieht diese Mittel bei nächtlichem Einnässen sogar als generell kontraindiziert an (Paediatric Society of New Zealand, 2005).

Einnässen bei Kindern ist also insgesamt ein häufiges Problem. In der letzten Zeit wird dieses Thema zunehmend in Fach- sowie Publikumsmedien diskutiert. So hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf seiner Patienteninformationsseite das Thema unter dem Titel „Wie bringe ich mein Kind trocken durch die Nacht“ aufgenommen (IQWiG, 2010). Weiterhin lagen kürzlich in einer

großen Drogeriekette kostenlos DVDs der Selbsthilfegruppe „Initiative Trockene Nacht e.V.“, die u.a. vom Hersteller des marktführenden Desmopressin-Präparates Minirin® finanziell unterstützt wird, aus. Das von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) herausgegebene Informationsheft Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) gab in der Ausgabe vom März 2010 einen umfassenden Überblick zur Behandlung dieses Störungsbildes (Pitzer, 2010). Auch die Konsensusgruppe Kontinenzschulung, die Fachleute aus Kinderheilkunde, Urologie, Kinder- und Jugendpsychiatrie und anderen auch nicht-ärztlichen Berufsgruppen verbindet, hat kürzlich neben einem Kompendium zur Diagnostik und Therapie der funktionellen Harninkontinenz auch ein Schulungsprogramm auf urotherapeutischer Grundlage entwickelt und veröffentlicht (KgKS, 2010). Zudem hat uns die Streichung der entsprechenden Indikation bei Desmopressin-Nasensprays dazu bewogen, diese Thematik, nachdem wir erste Analysen im GEK-Heil- und Hilfsmittel-Report 2007 vorgelegt hatten (Hoffmann, 2007), mit einem besonderen Fokus auf Verordnungstrends über die letzten fünf Jahre erneut aufzugreifen.

### **Methodik: Analyse der (nicht-) medikamentösen Versorgung**

Für die folgenden Analysen der Jahre 2004 bis 2008 wurden Kinder und Jugendliche (0 bis 18 Jahre) mit nicht-organischer Harninkontinenz untersucht, die im jeweiligen Jahr in jedem Quartal mindestens einen Tag in der GEK versichert waren. Durch dieses Vorgehen stehen alle Patienten vergleichbar lange unter Beobachtung und es werden auch jeweils im 1. Quartal Neugeborene berücksichtigt. Um als harninkontinent zu gelten, musste mindestens eine der folgenden (gesicherten) Diagnosen im entsprechenden Jahr im ambulant-ärztlichen Bereich abgerechnet sein:

- Nicht organische Enuresis (ICD-10: F98.0),
- Sonstige neuromuskuläre Dysfunktion der Harnblase (ICD-10: N31.8),

- Sonstige näher bezeichnete Harninkontinenz (ICD-10: N39.4),
- Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz (ICD-10: R32).

Ausgeschlossen wurden Patienten mit angeborenen Fehlbildungen (Spina bifida, Sonstige angeborene Fehlbildungen des Rückenmarkes, Lageanomalie des Urethers, Sonstige angeborene Fehlbildungen des Harnsystems), da bei diesen von einer organischen Harninkontinenz auszugehen ist. Ausgewertet wurden neben Diagnosehäufigkeiten vor allem die medikamentösen Therapien sowie die Verordnung von Alarmsystemen.

### **Ergebnisse: Analyse der (nicht-) medikamentösen Versorgung**

Pro Jahr wurden etwa 300.000 Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Obwohl sich beide Geschlechter (51 % männlich) in etwa gleich verteilten, zeigte sich erwartungsgemäß, dass Kinder mit Harninkontinenz häufiger Jungen waren (62 bis 63 %). Die Anzahl Diagnostizierter stieg über die fünf Jahre stetig von 5.481 (2004) auf 7.207 (2008), obwohl die Population unter Risiko vergleichsweise stabil blieb. Daraus ergab sich auch eine stetige Zunahme der Diagnoseprävalenz, wobei insgesamt 1,86 % (2004) bis 2,30 % (2008) der 0- bis 18-Jährigen eine solche Diagnose aufwiesen. Tabelle 3.5.1 zeigte die Verteilung der Diagnoseprävalenz auf die unterschiedlichen Geschlechts- und Altersgruppen, wobei auffällt, dass die Zunahme ausschließlich die über Fünfjährigen betrifft. Die jüngeren Kinder wiesen keine lineare Zunahme über die Zeit auf, was am nicht signifikanten p-Wert des Trendtests erkennbar ist (dieser müsste dazu kleiner als 0,05 also 5 % sein).

**Tabelle 3.5.1 Diagnoseprävalenz der nicht-organischen Harninkontinenz über die Jahre 2004 bis 2008**

		Männlich					
	0-2 J.	3-4 J.	5-6 J.	7-8 J.	9-11 J.	12-14 J.	15-18 J.
2004	0,09%	3,69%	6,42%	4,18%	2,62%	1,35%	0,44%
2005	0,12%	4,05%	7,15%	4,75%	3,13%	1,65%	0,62%
2006	0,15%	3,87%	7,93%	5,50%	3,25%	1,60%	0,64%
2007	0,09%	3,81%	7,84%	5,50%	3,47%	1,75%	0,74%
2008	0,05%	3,74%	7,39%	5,79%	3,67%	1,81%	0,73%
P-Wert (Trend)	0,19	0,80	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
		Weiblich					
	0-2 J.	3-4 J.	5-6 J.	7-8 J.	9-11 J.	12-14 J.	15-18 J.
2004	0,12%	3,24%	4,06%	2,53%	1,39%	0,70%	0,37%
2005	0,15%	3,38%	4,56%	2,76%	1,65%	0,72%	0,47%
2006	0,14%	3,41%	4,98%	3,03%	1,83%	0,84%	0,41%
2007	0,09%	3,26%	5,00%	3,25%	1,68%	0,93%	0,47%
2008	0,07%	3,05%	5,09%	3,22%	1,83%	1,06%	0,51%
P-Wert (Trend)	0,06	0,28	<0,0001	<0,0001	0,0005	<0,0001	0,0096

Betrachtet man ausschließlich die Kinder mit entsprechenden Diagnosen, zeigt sich über die Jahre für beide Geschlechter eine Zunahme im Anteil Patienten, die mit Alarmsystemen behandelt wurden (s. Tabelle 3.5.2). Hingegen erhielt in allen Jahren ein vergleichbar hoher Anteil Betroffener Spasmolytika (11 bis 12% der Jungen und 10 bis 11% der Mädchen). Zudem wurden mehr Jungen als Mädchen mit Alarmsystemen und Desmopressin behandelt. Ein solcher Unterschied fand sich bei Spasmolytika jedoch nicht. Interessant ist an dieser Stelle anzumerken, dass der Anteil Alarmsysteme, die über öffentliche Apotheken bezogen wurden, im Laufe der Zeit stetig zunahm (2004: 42,3% auf 2008: 51,5%; p für Trend=0,0011). Solche Hilfsmittel können sowohl über Apotheken als auch über sonstige Leistungserbringer (vornehmlich Sanitätshäuser) bezogen werden (Hoffmann, 2007). Über alle Jahre erhielt lediglich ein Anteil von

29 bis 31 % (Jungen) bzw. 23 bis 25 % (Mädchen) spezifische Therapien. Für die Mehrzahl der betroffenen Kinder waren solche Behandlungsverfahren offenbar nicht erforderlich. Ob und inwieweit urotherapeutische Verfahren angewendet wurden, ist unbekannt, da diese Methoden bisher nicht spezifisch abgerechnet werden können.

**Tabelle 3.5.2 Anteil Patienten mit nicht-organischer Harninkontinenz und Verteilung verschiedener Therapien über die Jahre 2004 bis 2008**

Männlich				
	Alarmsysteme	Desmopressin	Spasmolytika	Spez. Therapie*
2004 (n=3.395)	7,63%	17,03%	11,40%	30,84%
2005 (n=4.142)	6,88%	17,77%	11,81%	30,98%
2006 (n=4.497)	8,05%	17,03%	11,90%	30,89%
2007 (n=4.549)	9,34%	16,09%	12,29%	31,35%
2008 (n=4.537)	8,18%	14,33%	10,87%	28,74%
P-Wert (Trend)	0,0069	<0,0001	0,62	0,0741
Weiblich				
	Alarmsysteme	Desmopressin	Spasmolytika	Spez. Therapie*
2004 (n=2.086)	5,70%	10,55%	9,73%	23,35%
2005 (n=2.443)	5,61%	11,05%	10,56%	23,99%
2006 (n=2.660)	6,05%	11,24%	10,30%	24,70%
2007 (n=2.631)	6,35%	11,33%	10,68%	24,78%
2008 (n=2.670)	6,82%	9,70%	10,86%	24,27%
P-Wert (Trend)	0,0498	0,40	0,24	0,3735

\* mind. eine spezifische Therapie (Alarmsysteme, Desmopressin, Spasmolytika, trizyklische Antidepressiva)

Auffällig ist, dass der Anteil Betroffener, die mit Desmopressin behandelt wurden, bei Jungen stetig von 17,03 % (2004) auf 14,33 % (2008) zurückging, während sich ein solcher Trend bei Mädchen nicht zeigte (s. Tabelle 3.5.2). Betrachtet man hier zusätzlich die einzelnen Altersgruppen wird deutlich, dass sich bei Jungen ein Rückgang bei Patienten über fünf Jahren fand und bei Mädchen lediglich in der Altersgruppe der 5 bis 6-jährigen (s. Tabelle 3.5.3).

**Tabelle 3.5.3 Anteil Patienten mit nicht-organischer Harninkontinenz, die Desmopressin über die Jahre 2004 bis 2008 erhielten**

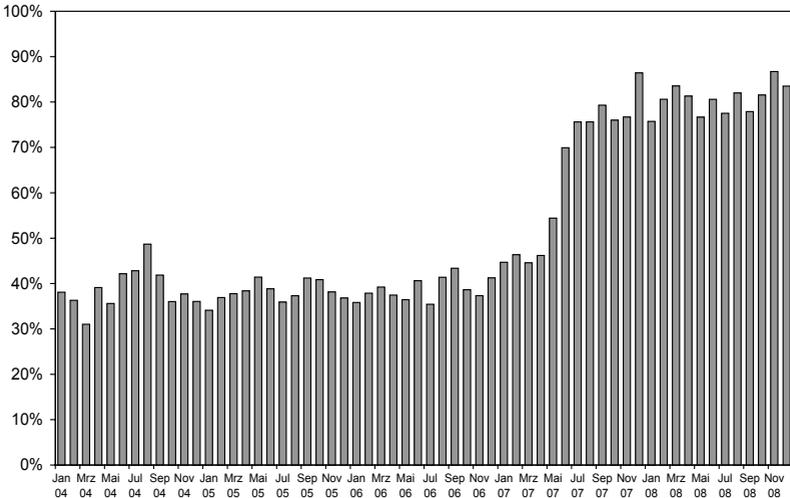
Männlich						
	0-4 J.	5-6 J.	7-8 J.	9-11 J.	12-14 J.	15-18 J.
2004 (n=3.395)	1,51%	9,15%	20,54%	27,43%	33,08%	20,47%
2005 (n=4.142)	1,36%	10,96%	20,36%	28,36%	29,83%	22,26%
2006 (n=4.497)	1,07%	11,53%	19,18%	27,43%	27,39%	17,79%
2007 (n=4.549)	0,74%	8,81%	17,31%	26,66%	28,14%	16,35%
2008 (n=4.537)	1,69%	7,38%	14,70%	22,22%	25,24%	15,64%
P-Wert (Trend)	0,85	0,03	0,0003	0,0055	0,01	0,03
Weiblich						
	0-4 J.	5-6 J.	7-8 J.	9-11 J.	12-14 J.	15-18 J.
2004 (n=2.086)	0,45%	10,05%	14,18%	19,15%	16,32%	6,57%
2005 (n=2.443)	1,49%	6,93%	17,40%	18,29%	20,30%	9,95%
2006 (n=2.660)	1,05%	7,73%	18,15%	17,93%	19,30%	5,71%
2007 (n=2.631)	0,91%	6,96%	16,31%	17,98%	23,20%	6,77%
2008 (n=2.670)	1,93%	5,03%	11,94%	16,26%	19,51%	6,80%
P-Wert (Trend)	0,15	0,002	0,19	0,30	0,32	0,58

Wie oben beschrieben, wurde im Mai 2007 die Indikation Enuresis für Desmopressin Nasensprays gestrichen, die Mittel blieben aber weiterhin im Markt. Betrachtet man nun die monatliche Verordnungsentwicklung von Desmopressin für Kinder und Jugendliche mit Harninkontinenz, findet man über die Monate 01/2004 (38,1%) bis 12/2006 (41,3%) einen nahezu konstanten Anteil an Tabletten (s. Abbildung 3.5.1). Ab Mai bis Juli 2007 zeigte sich ein auffälliger Anstieg der in Tablettenform verschriebenen Packungen Desmopressin auf etwa 80%.

Unterscheidet man hier, welche Facharztgruppen wie häufig Tabletten verordnen, waren Kinderärzte diejenigen, die bereits in 2004 einen recht hohen Anteil Tabletten verschrieben (44,2%) und diesen bis 2008 nahezu verdoppelten (87,0%). Internisten und Allgemeinmediziner verordneten

über alle Jahre häufiger Nasensprays mit Desmopressin als die anderen untersuchten Facharztgruppen (s. Tabelle 3.5.4).

**Abbildung 3.5.1** Monatliche Entwicklung des Anteils verordneter Packungen Desmopressin, die auf Tabletten entfallen



**Tabelle 3.5.4** Anteil verordneter Packungen Desmopressin, die auf Tabletten entfallen

	Kinderärzte n=6.583* (45,3%)	Urologen n=4.481* (30,9%)	Allg./ Intern. n=2.790* (19,2%)	Sonstige n=669* (4,6%)	Gesamt n=14.541 (100%)
2004	44,24%	36,25%	31,83%	43,22%	39,10%
2005	41,01%	38,45%	28,81%	52,38%	38,14%
2006	41,17%	37,54%	32,53%	48,41%	38,78%
2007	70,32%	64,24%	44,81%	56,16%	63,28%
2008	86,97%	80,73%	60,98%	86,07%	80,51%
P-Wert (Trend)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

\* Summe ergibt aufgrund von Missings bei der Facharztgruppe nicht exakt 14.541

## Fazit

Die Analysen zeigen die Relevanz des Störungsbildes: Im Jahr 2008 beispielsweise erhielt etwa jeder 14. Junge bzw. jedes 20. Mädchen im Alter von fünf bis sechs Jahren eine Diagnose der nicht-organischen Harninkontinenz. Da nur etwa ein Drittel der betroffenen Familien wegen dieser Problematik das Gesundheitssystem in Anspruch nimmt, ist die Häufigkeit allerdings niedriger als die in Primärerhebungen ermittelten Prävalenzen. Von den Betroffenen erhalten nur zwischen 23 bis 31 % Alarmsysteme oder Medikamente. Die Mehrzahl benötigt also offenbar keine solche Therapie, was auf die prinzipielle Gutartigkeit der Problematik verweist. Interessant ist, wie schnell nach Streichung der Indikation die Verordnung von Desmopressin-Nasensprays zurückging. Es überrascht allerdings, dass diese Darreichungsform bis Anfang 2007 einen so hohen Verordnungsteil ausmachte, zumal der Cochrane-Review keine Hinweise auf Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen oraler und nasaler Gabe fand und die Verabreichung von Nasensprays von Kindern als unangenehmer empfunden wird (Glazener et al., 2002).

Es kann aus den vorliegenden Daten leider kaum eine Schlussfolgerung bezüglich der Leitlinientreue der angewendeten Therapien gezogen werden, da die ICD-Klassifikation keine Zuordnung zu den Störungsbildern der nicht-organischen Harninkontinenz (z.B. monosymptomatische Enuresis) erlaubt. Auf jeden Fall aber ist die Tatsache, dass bereits ein Anteil von drei bis vier Prozent der unter Fünfjährigen mit einer entsprechenden Diagnose „versehen“ wird, als nicht leitliniengerecht einzustufen, da die Altergrenze von fünf Jahren auch im ICD-10 zugrunde gelegt wird. Dementsprechend ist auch die – insgesamt erfreulich seltene – Verordnung von Desmopressin an Patienten dieser Altersgruppe als nicht leitliniengerecht zu werten. Trotz zunehmender Verordnungen von Alarmsystemen zeigt sich insgesamt eine Dominanz der medikamentösen Therapie.

Der Arzneiverordnungs-Report schreibt, dass die Hauptindikation von Desmopressin der zentrale Diabetes insipidus ist und dass es außerdem bei Hämophilie A zur Steigerung der Gerinnungsaktivität eingesetzt wird (Schwabe & Paffrath, 2009). Tatsächlich ist die Hauptindikation von Desmopressin jedoch Harninkontinenz bei Kindern. Im Jahr 2008 waren von allen Versicherten der GEK, die Desmopressin verordnet bekamen (also jeglicher Altersgruppen), 71,9% Kinder und Jugendliche mit einer solchen Diagnose.

## 4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	Erstattungskategorien und -raten in Frankreich.....	17
Tabelle 1.2	Niveaustufen der Verbesserung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln (ASMR).....	19
Tabelle 1.3	Preissetzungsverfahren in den unterschiedlichen Arzneimittelkategorien .....	20
Tabelle 2.2.1	Kennzahlen der Jahre 2008 und 2009 für die BARMER GEK-Versicherten .....	44
Tabelle 2.2.2	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2009 (Top 20) nach Ausgaben .....	46
Tabelle 2.2.3	Industrieumsätze der führenden Arzneimittel in Deutschland.....	47
Tabelle 2.2.4	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2009 (Top 20) nach Anzahl der Verordnungen.....	54
Tabelle 2.2.5	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2009 (Top 20) nach Anzahl der verordneten DDD .....	55
Tabelle 2.2.6	Für folgende Präparate läuft 2010 bzw. 2011 das Patent aus .....	58
Tabelle 2.2.7	Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben pro DDD der GEK nach Alter und Geschlecht in 2009.....	63
Tabelle 2.2.8	Zusammenfassung der Ausgabensteigerungen und Ausgabenkürzungen der GEK .....	65
Tabelle 2.2.9	Verordnete Fertigarzneimittel der GEK im Jahr 2009 .....	66
Tabelle 2.2.10	Jahrestherapiekosten für monoklonale Antikörper und Tyrosinkinasehemmer.....	68
Tabelle 2.2.11	Preisvergleiche von Glivec® und Herceptin® in europäischen Staaten.....	69
Tabelle 2.2.12	Markteinführung innovativer Arzneistoffe mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe.....	72
Tabelle 2.2.13	Anzahl verordneter Packungen nach Packungsgrößen in den Jahren 2008 und 2009 der BARMER GEK .....	74

Tabelle 2.2.14	Prozentuale Verteilung der Kosten für versicherte Statusfälle der GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2009 .....	78
Tabelle 2.3.1	In Zytostatika-Zubereitungen eingearbeitete Wirkstoffe (n=976) .....	91
Tabelle 2.3.2	Verteilung der Preise für die TOP-10 Wirkstoffe .....	92
Tabelle 2.3.3	Alter, Geschlecht und Facharztgruppe für die TOP-10 Wirkstoffe .....	92
Tabelle 2.3.4	Alle Verordnungen mit dem Wirkstoff Bortezomib .....	94
Tabelle 3.1.1	Ausgangspopulation nach Alter im Jahr 2000.....	104
Tabelle 3.1.2	Ergebnisse der Prozedur Proc Logistic (SAS) zum möglichen Zusammenhang zwischen der HT und Brustkrebs .....	105
Tabelle 3.2.1	Anzahl Patienten in 2008 mit ambulanter und/oder stationärer Diagnose C61 Prostatakarzinom .....	115
Tabelle 3.2.2	Verordnete Medikamente bei Patienten mit Prostatakarzinom .....	120
Tabelle 3.3.1	Charakteristika der identifizierten MS-Patienten (2004 bis 2008).....	132
Tabelle 3.4.1	Versicherte nach Altersklassen (in Jahren) mit Antidepressiva-Verordnungen (2009).....	139
Tabelle 3.4.2	Führende Antidepressiva-Verordnungen (TOP 10) bei Versicherten nach DDD im Jahr 2009.....	141
Tabelle 3.5.1	Diagnoseprävalenz der nicht-organischen Harninkontinenz über die Jahre 2004 bis 2008.....	161
Tabelle 3.5.2	Anteil Patienten mit nicht-organischer Harninkontinenz und Verteilung verschiedener Therapien über die Jahre 2004 bis 2008..	162
Tabelle 3.5.3	Anteil Patienten mit nicht-organischer Harninkontinenz, die Desmopressin über die Jahre 2004 bis 2008 erhielten.....	163
Tabelle 3.5.4	Anteil verordneter Packungen Desmopressin, die auf Tabletten entfallen .....	164

## 5 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 2.1.1	Vergleich des Anteils der Statusfälle und des Anteils der versicherten Personen nach Alter und Geschlecht in 2009 (GEK).....	37
Abbildung 2.1.2	Vergleich der Anzahl der Statusfälle und der versicherten Personen nach Alter und Geschlecht in 2008.....	39
Abbildung 2.1.3	Altersverteilung der GEK-Population 2009 und der GKV-Referenz-Populationen 2004 und 2008 .....	40
Abbildung 2.2.1	Ausgaben in Euro der GEK pro 100 Versicherten nach Abrechnungsmonaten.....	60
Abbildung 2.2.2	Verordnete Tagesdosen (DDD) pro GEK-Versichertem bzw. pro GKV-Versichertem im Jahr 2008.....	62
Abbildung 2.2.3	Pro-Kopf-Verordnungen und Ausgaben pro DDD der GEK nach Alter und Geschlecht in 2009.....	62
Abbildung 2.2.4	Neu eingeführte Arzneimittel der Jahre 1994 bis 2008.....	73
Abbildung 2.2.5	Verteilung der verordneten Packungsgrößen der BARMER GEK.....	75
Abbildung 2.2.6	Zuzahlung pro Arzneimittelpatient der GEK in den Jahren 2008 und 2009.....	76
Abbildung 2.2.7	Zuzahlung pro Arzneimittelpatient der GEK nach Alter und Geschlecht im Jahr 2009.....	77
Abbildung 2.2.8	Prozentuale Verteilung der Kosten für versicherte Statusfälle der GEK mit Arzneimitteltherapie in den Jahren 2001, 2005 und 2009 ....	79
Abbildung 2.2.9	Abweichung vom Bundesdurchschnitt in Prozent nach KV-Regionen bei den alters- und geschlechtsstandardisierten Gesamtausgaben im Jahr 2009.....	80
Abbildung 3.1.1	Altersstandardisierte HT-Verordnungsprävalenz der Jahre 2001 bis 2009 sowie die Brustkrebsprävalenz von 2001 bis 2008 .....	102
Abbildung 3.1.2	Altersspezifische HT-Verordnungsprävalenz der Jahre 2001, 2005 und 2009 in Prozent.....	103
Abbildung 3.1.3	Altersspezifische Brustkrebsprävalenz der Jahre 2001, 2005 und 2008 in Prozent.....	103

Abbildung 3.2.1	Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Altersgruppen 1980,1990 und 2004: C61 Prostatakarzinom .....	111
Abbildung 3.2.2	Ambulante Diagnosen „Prostatakarzinom“ in 2008 nach Diagnosesicherheit und Bundesland .....	117
Abbildung 3.3.1	Prävalenz der MS über die Jahre 2004 bis 2008 nach Altersgruppen.....	132
Abbildung 3.3.2	Häufigkeit der MS im Jahr 2008 nach Alter und Geschlecht in Bezug auf die GEK-Population .....	133
Abbildung 3.3.3	Anteil MS-Patienten mit Verordnungen krankheitsspezifischer Wirkstoffe .....	134
Abbildung 3.3.4	Anteil MS-Patienten mit Verordnung von Glucocorticoiden sowie Wirkstoffen zur Behandlung verschiedener MS-Symptome .....	135
Abbildung 3.3.5	Durchschnittlich pro MS-Patient verordnetes DDD-Volumen von Interferonen nach Alter und Geschlecht (2008) .....	135
Abbildung 3.4.1	Versicherte (in Prozent) mit mindestens einer Antidepressiva- Verordnung nach Altersklassen (Jahre) und Geschlecht in 2009 .....	140
Abbildung 3.4.2	Anteil unterschiedlicher Antidepressivaklassen nach verordneten DDD bei GEK-Versicherten (2009) .....	142
Abbildung 3.4.3	Verordnete Antidepressivaklassen (relativ) in DDD nach Alter im Jahr 2009 .....	142
Abbildung 3.4.4	Prozentualer Anteil der am häufigsten verordneten Antide- pressiva bei GEK-Versicherten nach Geschlecht .....	143
Abbildung 3.4.5	Verordnungsmengen (DDD) und korrespondierende Ausgaben für meist verordneten Antidepressiva nach Geschlecht in 2009 .....	144
Abbildung 3.5.1	Monatliche Entwicklung des Anteils verordneter Packungen Desmopressin, die auf Tabletten entfallen .....	164

## 6 Anhangsverzeichnis

Tab. 1	Anzahl Versicherte für 2009 nach Alter und Geschlecht der GEK....	173
Tab. 2	Mitgliederstatistik KM6 als Referenzpopulation für die Altersstandardisierung.....	174
Tab. 3	Ausgaben der GEK pro 100 Versicherte nach Abrechnungsmonaten.....	174
Tab. 4	Anzahl Großpackungen nach ATC der GEK.....	175
Tab. 5	Verordnete Tagesdosen (DDD) pro GKV-Versicherten bzw. GEK-Versicherten im Jahr 2008.....	177
Tab. 6	Verordnete Tagesdosen (DDD) pro GEK-Versicherten im Jahr 2008 nach Alter und Geschlecht.....	178
Tab. 7	Prozentuale Verteilung der Kosten für versicherte Statusfälle der GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2008.....	178
Tab. 8	Übersicht der Altersverteilungen bei der GEK und der GKV in den Jahren 2004 und 2009.....	179
Tab. 9	Anzahl Versicherte und Anzahl Versicherte mit Arzneiverordnungen für 2009 nach Alter und Geschlecht der GEK..	180
Tab. 10	Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensteigerungen in 2009 im Vergleich zu 2008 mit DDD der GEK.....	181
Tab. 11	Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabenenkungen in 2009 im Vergleich zu 2008 mit DDD der GEK.....	189
Tab. 12	Regionale Ordnungscharakteristika bei den alters- und geschlechts-standardisierten Gesamtausgaben im Jahr 2009 der GEK.....	191
Tab. 13	Prozentuale Verteilung der Kosten für versicherte Statusfälle der BARMER mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2009.....	191
Tab. 14	Kennzahlen der Jahre 2008 und 2009 für die GEK Versicherten.....	192
Tab. 15	Kennzahlen der Jahre 2008 und 2009 für die BARMER Versicherten.....	194
Tab. 16	Führende Arzneimittel der GEK im Jahr 2009 (Top 20) nach Ausgaben.....	196

Tab. 17	Führende Arzneimittel der BARMER im Jahr 2009 (Top 20) nach Ausgaben.....	197
Tab. 18	Führende Arzneimittel der GEK im Jahr 2009 (Top 20) nach Anzahl der Verordnungen .....	198
Tab. 19	Führende Arzneimittel der BARMER im Jahr 2009 (Top 20) nach Anzahl der Verordnungen .....	199
Tab. 20	Führende Arzneimittel der GEK im Jahr 2009 (Top 20) nach Anzahl der verordneten DDD.....	200
Tab. 21	Anzahl verordneter Packungen nach Packungsgrößen in den Jahren 2008 und 2009 der GEK .....	200
Tab. 22	Führende Arzneimittel der BARMER im Jahr 2009 (Top 20) nach Anzahl der verordneten DDD.....	201
Tab. 23	Anzahl verordneter Packungen nach Packungsgrößen in den Jahren 2008 und 2009 der BARMER .....	201
Tab. 24	Verordnungen für anti-neoplastische Substanzen bei Prostatakarzinom-Patienten, verordnete Dosis (DDD) und Kosten für Originalpräparate und Generika .....	202

**Tab. 1 Anzahl Versicherte für 2009 nach Alter (5-Jahres-Altergruppen) und Geschlecht der GEK**

Alter in Jahren	Anzahl versicherte Personen				
	Gesamt	Männer	Anteil in %	Frauen	Anteil in %
0 bis unter 5	75.396	38.457	51,01	36.939	48,99
5 bis unter 10	88.003	45.389	51,58	42.614	48,42
10 bis unter 15	100.884	51.593	51,14	49.291	48,86
15 bis unter 20	114.298	58.395	51,09	55.903	48,91
20 bis unter 25	128.298	63.339	49,37	64.959	50,63
25 bis unter 30	113.951	54.493	47,82	59.458	52,18
30 bis unter 35	103.070	50.956	49,44	52.114	50,56
35 bis unter 40	121.942	63.720	52,25	58.222	47,75
40 bis unter 45	172.422	90.265	52,35	82.157	47,65
45 bis unter 50	182.160	96.600	53,03	85.560	46,97
50 bis unter 55	149.792	81.902	54,68	67.890	45,32
55 bis unter 60	118.440	65.053	54,92	53.387	45,08
60 bis unter 65	85.526	49.231	57,56	36.295	42,44
65 bis unter 70	82.675	48.642	58,84	34.033	41,16
70 bis unter 75	67.745	39.513	58,33	28.232	41,67
75 bis unter 80	35.817	20.244	56,52	15.573	43,48
80 bis unter 85	21.951	11.501	52,39	10.450	47,61
85 bis unter 90	9.592	4.034	42,06	5.558	57,94
90 bis unter 95	1.984	703	35,43	1.281	64,57
95 bis unter 100	620	147	23,71	473	76,29
100 und älter	65	17	26,15	48	73,85
0 bis über 100	1.774.631	934.194	52,64	840.437	47,36

**Tab. 2 Mitgliederstatistik KM6 als Referenzpopulation für die Altersstandardisierung**

Alter in Jahren	männlich	Anteil in %	weiblich	Anteil in %	Gesamt
0 bis unter 15	5.123.551	51,17	4.889.424	48,83	10.012.975
15 bis unter 20	2.140.157	51,22	2.038.030	48,78	4.178.187
20 bis unter 25	2.040.441	49,40	2.089.832	50,60	4.130.273
25 bis unter 30	1.922.402	48,73	2.022.361	51,27	3.944.763
30 bis unter 35	2.066.097	48,16	2.224.365	51,84	4.290.462
35 bis unter 40	2.728.980	48,05	2.949.979	51,95	5.678.959
40 bis unter 45	2.830.499	48,11	3.052.916	51,89	5.883.415
45 bis unter 50	2.430.971	47,81	2.653.540	52,19	5.084.511
50 bis unter 55	2.171.535	47,11	2.437.992	52,89	4.609.527
55 bis unter 60	1.762.453	46,94	1.992.484	53,06	3.754.937
60 bis unter 65	2.118.070	46,99	2.389.760	53,01	4.507.830
65 bis unter 70	2.175.290	46,21	2.532.116	53,79	4.707.406
70 bis unter 75	1.483.456	44,14	1.877.144	55,86	3.360.600
75 bis unter 80	1.068.454	38,29	1.721.665	61,71	2.790.119
80 bis unter 85	577.239	28,75	1.430.503	71,25	2.007.742
85 bis unter 90	182.177	24,31	567.103	75,69	749.280
90 und mehr	110.903	18,83	478.061	81,17	588.964
Gesamt	32.932.675	46,86	37.347.275	53,14	70.279.950

Quelle: Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, GKV-Versicherte nach Alter und Wohnort GKV-Statistik KM6 zum 1.Juli 2004, Stand 10.11.04

**Tab. 3 Ausgaben der GEK pro 100 Versicherte nach Abrechnungsmonaten**

	2007	2008	Anderung +/- in %	2009	Anderung +/- in %
Januar	2.055,96	2.235,94	+8,75	2.563,18	+14,64
Februar	1.963,18	2.134,06	+8,70	2.354,47	+10,33
März	2.187,84	1.979,38	-9,53	2.600,78	+31,39
April	2.021,36	2.399,79	+18,72	2.672,15	+11,35
Mai	2.103,00	2.101,15	-0,09	2.487,36	+18,38
Juni	2.058,11	2.098,62	+1,97	2.486,62	+18,49
Juli	2.169,73	2.520,78	+16,18	2.792,42	+10,78
August	2.045,12	2.175,72	+6,39	2.375,14	+9,17
September	1.991,77	2.404,13	+20,70	2.565,20	+6,70
Oktober	2.364,16	2.644,09	+11,84	2.813,30	+6,40
November	2.356,31	2.407,53	+2,17	2.740,04	+13,81
Dezember	2.228,36	2.673,69	+19,98	2.846,70	+6,47
Gesamt	25.544,90	27.774,87	+8,73	31.297,36	+12,68

**Tab. 4 Anzahl Großpackungen nach ATC der GEK**

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Packungen von N3	Anzahl Gesamtpackungen	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
B01AC06	Acetylsalicylsäure	83.057,60	85.104,60	97,59
A11CC80	Colecalciferol, Kombinationen mit Natriumfluorid	32.445,00	33.253,00	97,57
L02BA01	Tamoxifen	5.481,00	5.629,00	97,37
C07AA07	Sotalol	11.047,00	11.369,00	97,17
C09AA01	Captopril	19.751,00	20.363,00	96,99
C08DB01	Diltiazem	9.009,00	9.304,00	96,83
H03AA51	Levothyroxin, Kombinationen	82.322,00	85.135,00	96,70
L04AX01	Azathioprin	15.139,00	15.760,00	96,06
C08CA02	Felodipin	12.201,00	12.704,00	96,04
C09BA01	Captopril und Diuretika	10.834,00	11.282,00	96,03
G03CA57	Konjugierte Estrogene	4.829,00	5.030,00	96,00
L04AD02	Tacrolimus	5.443,00	5.673,00	95,95
H03AA03	Kombinationen von Levothyroxin und Liothyronin	7.464,00	7.780,00	95,94
B01AA04	Phenprocoumon	55.628,00	58.082,00	95,77
C09AA02	Enalapril	101.100,00	105.635,00	95,71
C07AB03	Atenolol	18.129,00	18.956,00	95,64
N05AN01	Lithium	8.863,00	9.280,00	95,51
H03AA01	Levothyroxin-Natrium	305.774,00	320.332,00	95,46
C08DA01	Verapamil	32.602,00	34.204,00	95,32
C07AG02	Carvedilol	34.053,00	35.823,00	95,06
C09AA03	Lisinopril	54.748,00	57.733,00	94,83
C01DA14	Isosorbidmononitrat	10.853,00	11.450,00	94,79
C01AA02	Acetyldigoxin	12.972,00	13.692,00	94,74
C09BA03	Lisinopril und Diuretika	22.182,00	23.469,00	94,52
C07BB02	Metoprolol und Thiazide	17.605,00	18.659,00	94,35
C10AB02	Bezafibrat	7.869,00	8.351,00	94,23
C09BA02	Enalapril und Diuretika	29.181,00	30.993,00	94,15
A05AA02	Ursodeoxycholsäure	7.256,00	7.736,00	93,80
C07AB02	Metoprolol	255.671,40	272.828,40	93,71
C10AB05	Fenofibrat	9.796,00	10.478,00	93,49
C07BB07	Bisoprolol und Thiazide	31.838,00	34.059,00	93,48
C01DX12	Molsidomin	16.362,00	17.514,00	93,42
C02AC05	Moxonidin	29.624,00	31.780,00	93,22
C09DA04	Irbesartan und Diuretika	15.947,00	17.109,00	93,21
B01AC30	Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin Kombinationen	9.106,00	9.795,00	92,97
A12AX01	Calciumcarbonat und Colecalciferol	23.155,00	24.928,00	92,89
C08CA13	Lercanidipin	25.492,00	27.468,00	92,81
C01DA08	Isosorbiddinitrat	15.599,00	16.822,00	92,73

**Tab. 4 Fortsetzung**

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Packungen von N3	Anzahl Gesamtpackungen	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
M04AA01	Allopurinol	102.897,02	111.023,10	92,68
C01AA04	Digitoxin	14.326,00	15.506,00	92,39
N05AH02	Clozapin	6.926,00	7.508,00	92,25
C08CA08	Nitrendipin	26.841,00	29.106,00	92,22
C09DA01	Losartan und Diuretika	8.365,00	9.097,00	91,95
C02AC01	Clonidin	7.703,00	8.383,00	91,89
N04BA10	Levodopa in Kombination mit Carbidopa	13.826,00	15.047,00	91,89
C09BA25	Ramipril und Hydrochlorothiazid	89.695,00	97.617,00	91,88
N04BC04	Ropinirol	4.829,00	5.261,00	91,79
C07AB07	Bisoprolol	182.842,00	199.250,00	91,77
C07AA05	Propranolol	15.223,00	16.602,00	91,69
C08CA01	Amlodipin	139.530,00	152.526,00	91,48
C01BC04	Flecainid	6.452,00	7.061,00	91,38
C02CA04	Doxazosin	12.962,00	14.191,00	91,34
C09DA03	Valsartan und Diuretika	25.080,00	27.561,00	91,00
C09CA04	Irbesartan	10.331,00	11.367,00	90,89
C09DA08	Olmesartan medoxomil und Diuretika	13.873,00	15.325,00	90,53
C02CA06	Urapidil	5.167,00	5.712,00	90,46
C09AA05	Ramipril	208.522,00	230.616,00	90,42
C01DA05	Pentaerythryltetranitrat	10.907,00	12.078,00	90,30
C09DA06	Candesartan und Diuretika	24.531,00	27.182,00	90,25
G04CB01	Finasterid	6.836,00	7.644,00	89,43
G04CA02	Tamsulosin	46.801,00	52.391,00	89,33
C09CA08	Olmesartan medoxomil	21.951,00	24.618,00	89,17
G04CA01	Alfuzosin	6.478,00	7.266,00	89,15
C07AB12	Nebivolol	23.375,00	26.231,00	89,11
C09DA07	Telmisartan und Diuretika	12.052,00	13.535,00	89,04
C10AA01	Simvastatin	213.732,00	241.433,00	88,53
C10AA03	Pravastatin	18.205,00	20.603,00	88,36
C09CA01	Losartan	6.837,00	7.741,00	88,32
C03EA21	Hydrochlorothiazid und Triamteren	19.698,00	22.410,00	87,90
M03BX01	Baclofen	9.447,00	10.878,60	86,84
C09BB02	Enalapril und Lercanidipin	7.787,00	8.969,00	86,82
N04BC05	Pramipexol	10.861,00	12.538,00	86,62
C10AA04	Fluvastatin	11.174,00	12.983,00	86,07
C09DB01	Valsartan und Amlodipin	7.618,00	8.891,00	85,68
C01BD01	Amiodaron	6.601,00	7.733,00	85,36
A10BH01	Sitagliptin	5.290,00	6.216,00	85,10
C09CA07	Telmisartan	9.708,00	11.435,00	84,90
C09CA03	Valsartan	17.906,00	21.139,00	84,71

**Tab. 4 Fortsetzung**

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Packungen von N3	Anzahl Gesamtpackungen	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
C03AA03	Hydrochlorothiazid	59.677,00	70.639,00	84,48
L04AD01	Ciclosporin	6.009,00	7.158,00	83,95
C09CA06	Candesartan	31.826,00	38.178,00	83,36
C03CA04	Torasemid	70.945,00	85.354,00	83,12
C10BA02	Simvastatin und Ezetimib	15.800,00	19.029,00	83,03
R03DA04	Theophyllin	24.697,00	29.760,20	82,99
H03CA01	Iodide	12.095,00	14.586,00	82,92
M01CX01	Methotrexat	8.141,00	9.855,00	82,61
N04BA11	Levodopa in Kombination mit Benserazid	19.335,00	23.555,00	82,08
C08CA05	Nifedipin	14.161,00	17.309,00	81,81
B01AC04	Clopidogrel	25.162,00	30.927,00	81,36
C10AX09	Ezetimib	5.992,00	7.391,00	81,07
H03BB01	Carbimazol	5.472,00	6.810,00	80,35

**Tab. 5 Verordnete Tagesdosen (DDD) pro GKV-Versicherten bzw. GEK-Versicherten im Jahr 2008**

Alter in Jahren	DDD pro GKV-Versicherten	DDD pro GEK-Versicherten (Stand 1.7.2008 KM6-Statistik)
0 bis unter 15	131	222
15 bis unter 20	148	218
20 bis unter 25	59	76
25 bis unter 30	77	79
30 bis unter 35	101	99
35 bis unter 40	145	131
40 bis unter 45	197	175
45 bis unter 50	288	256
50 bis unter 55	434	387
55 bis unter 60	620	562
60 bis unter 65	809	728
65 bis unter 70	998	856
70 bis unter 75	1.154	1.019
75 bis unter 80	1.382	1.183
80 bis unter 85	1.394	1.318
85 bis unter 90	1.395	1.327
90 und älter	1.204	1.215

**Tab. 6 Verordnete Tagesdosen (DDD) pro GEK-Versicherten im Jahr 2008 nach Alter und Geschlecht (Stand 1.7.2008 KM6-Statistik)**

Alter in Jahren	DDD pro männlichen GEK-Versicherten	DDD pro weiblichen GEK-Versicherten
0 bis unter 15	223,46	220,06
15 bis unter 20	123,53	315,49
20 bis unter 25	50,28	100,73
25 bis unter 30	66,67	89,63
30 bis unter 35	87,86	110,84
35 bis unter 40	125,82	136,31
40 bis unter 45	168,55	183,12
45 bis unter 50	249,32	263,82
50 bis unter 55	381,44	394,63
55 bis unter 60	570,49	550,97
60 bis unter 65	755,69	690,07
65 bis unter 70	879,05	822,52
70 bis unter 75	1.035,26	995,57
75 bis unter 80	1.190,29	1.173,23
80 bis unter 85	1.328,53	1.306,84
85 bis unter 90	1.318,45	1.332,71
90 und älter	1.161,80	1.238,60

**Tab. 7 Prozentuale Verteilung der Kosten für versicherte Statusfälle der GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2008**

Anteil an den Arzneimittelausgaben Gesamt: 486.587.930,62€	Anteil Statusfälle mit Arzneimittelausgaben (n=1.329.812)		Anteil Statusfälle (n=1.812.416)
10%	0,11 %	(n= 1.451)	0,08 %
20%	0,33 %	(n= 4.386)	0,24 %
30%	0,85 %	(n= 11.282)	0,62 %
40%	2,02 %	(n= 26.838)	1,48 %
50%	4,00 %	(n= 53.195)	2,94 %
60%	7,06 %	(n= 93.937)	5,18 %
70%	11,79 %	(n= 156.762)	8,65 %
80%	19,43 %	(n= 258.374)	14,26 %
90%	34,26 %	(n= 455.602)	25,14 %
100%	100,00 %	(n= 1.329.812)	73,37 %

**Tab. 8 Übersicht der Altersverteilungen bei der GEK und der GKV in den Jahren 2004 und 2009**

Altersgruppen	GKV 2004	Anteil in %	GKV 2009	Anteil in %	GEK 2009	Anteil in %
<b>Männer</b>						
0 bis unter 15	5.123.551	15,56	4.760.976	14,47	135.439	14,50
15 bis unter 20	2.140.157	6,50	1.956.622	5,95	58.395	6,25
20 bis unter 25	2.040.441	6,20	2.126.288	6,46	63.339	6,78
25 bis unter 30	1.922.402	5,84	2.091.174	6,35	54.493	5,83
30 bis unter 35	2.066.097	6,27	1.925.348	5,85	50.956	5,45
35 bis unter 40	2.728.980	8,29	2.038.883	6,20	63.720	6,82
40 bis unter 45	2.830.499	8,59	2.695.703	8,19	90.265	9,66
45 bis unter 50	2.430.971	7,38	2.807.023	8,53	96.600	10,34
50 bis unter 55	2.171.535	6,59	2.410.828	7,33	81.902	8,77
55 bis unter 60	1.762.453	5,35	2.130.864	6,47	65.053	6,96
60 bis unter 65	2.118.070	6,43	1.695.969	5,15	49.231	5,27
65 bis unter 70	2.175.290	6,61	1.961.516	5,96	48.642	5,21
70 bis unter 75	1.483.456	4,50	1.924.587	5,85	39.513	4,23
75 bis unter 80	1.068.454	3,24	1.208.275	3,67	20.244	2,17
80 bis unter 85	577.239	1,75	761.997	2,32	11.501	1,23
85 bis unter 90	182.177	0,55	322.809	0,98	4.034	0,43
90 und mehr	110.903	0,34	90.399	0,27	867	0,09
<b>Gesamt</b>	<b>32.932.675</b>		<b>32.909.261</b>		<b>934.194</b>	
<b>Frauen</b>						
0 bis unter 15	4.889.424	13,09	4.532.180	12,22	128.844	15,33
15 bis unter 20	2.038.030	5,46	1.860.315	5,01	55.903	6,65
20 bis unter 25	2.089.832	5,60	2.131.021	5,74	64.959	7,73
25 bis unter 30	2.022.361	5,42	2.165.919	5,84	59.458	7,07
30 bis unter 35	2.224.365	5,96	2.052.965	5,53	52.114	6,20
35 bis unter 40	2.949.979	7,90	2.236.322	6,03	58.222	6,93
40 bis unter 45	3.052.916	8,17	2.952.528	7,96	82.157	9,78
45 bis unter 50	2.653.540	7,11	3.055.947	8,24	85.560	10,18
50 bis unter 55	2.437.992	6,53	2.652.032	7,15	67.890	8,08
55 bis unter 60	1.992.484	5,34	2.416.656	6,51	53.387	6,35
60 bis unter 65	2.389.760	6,40	1.949.740	5,26	36.295	4,32
65 bis unter 70	2.532.116	6,78	2.305.657	6,21	34.033	4,05
70 bis unter 75	1.877.144	5,03	2.383.085	6,42	28.232	3,36
75 bis unter 80	1.721.665	4,61	1.681.184	4,53	15.573	1,85
80 bis unter 85	1.430.503	3,83	1.395.407	3,76	10.450	1,24
85 bis unter 90	567.103	1,52	947.199	2,55	5.558	0,66
90 und mehr	478.061	1,28	384.090	1,04	1.802	0,21
<b>Gesamt</b>	<b>37.347.275</b>		<b>37.102.247</b>		<b>840.437</b>	

**Tab. 9 Anzahl Versicherte und Anzahl Versicherte mit Arzneiverordnungen für 2009 nach Alter und Geschlecht der GEK**

Alter in Jahren	Anzahl versicherte Personen	Versicherte Personen mit Arzneimitteln	
<b>Gesamt</b>			
0 bis unter 10	163.399	144.125	88,20%
10 bis unter 20	215.182	158.754	73,78%
20 bis unter 30	242.249	153.671	63,44%
30 bis unter 40	225.012	149.229	66,32%
40 bis unter 50	354.582	251.831	71,02%
50 bis unter 60	268.232	214.394	79,93%
60 bis unter 70	168.201	147.855	87,90%
70 bis unter 80	103.562	96.370	93,06%
80 bis unter 90	31.543	30.336	96,17%
90 bis unter 100	2.604	2.508	96,31%
100 und älter	65	65	100,00%
0 bis über 100	1.774.631	1.349.138	76,02%
<b>Männer</b>			
0 bis unter 10	83.846	74.125	88,41%
10 bis unter 20	109.988	74.221	67,48%
20 bis unter 30	117.832	63.484	53,88%
30 bis unter 40	114.676	69.236	60,38%
40 bis unter 50	186.865	124.475	66,61%
50 bis unter 60	146.955	112.446	76,52%
60 bis unter 70	97.873	84.477	86,31%
70 bis unter 80	59.757	55.059	92,14%
80 bis unter 90	15.535	14.894	95,87%
90 bis unter 100	850	808	95,06%
100 und älter	17	17	100,00%
0 bis über 100	934.194	673.242	72,07%
<b>Frauen</b>			
0 bis unter 10	79.553	70.000	87,99%
10 bis unter 20	105.194	84.533	80,36%
20 bis unter 30	124.417	90.187	72,49%
30 bis unter 40	110.336	79.993	72,50%
40 bis unter 50	167.717	127.356	75,94%
50 bis unter 60	121.277	101.948	84,06%
60 bis unter 70	70.328	63.378	90,12%
70 bis unter 80	43.805	41.311	94,31%
80 bis unter 90	16.008	15.442	96,46%
90 bis unter 100	1.754	1.700	96,92%
100 und älter	48	48	100,00%
0 bis über 100	840.437	675.896	80,42%

**Tab. 10 Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensteigerungen in 2009 im Vergleich zu 2008 mit DDD der GEK**

ATC-Code	Arzneimittelgruppe	Ausgaben 2009 zum Vorjahr	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
L04	Immunsuppressiva	41.825.733,80	8.779.673,76	+ 26,57	2.303.347,88	317.329,21	+ 15,98
L04AB04	Adalimumab	11.044.922,28	3.380.910,49	+ 44,11	172.222,04	52.910,78	+ 44,35
L04AB01	Etanercept	8.886.981,19	1.608.671,69	+ 22,10	146.569,19	26.074,37	+ 21,64
L04AB02	Infliximab	4.888.495,18	1.174.717,15	+ 31,63	146.499,26	28.875,22	+ 24,55
L04AA23	Natalizumab	3.095.204,68	676.422,38	+ 27,97	38.823,88	7.230,72	+ 22,89
L04AD02	Tacrolimus	2.990.532,21	526.558,87	+ 21,37	119.366,00	7.881,00	+ 7,07
L04AC07	Tocilizumab	423.985,13	423.985,13	*	6.914,00	6.914,00	*
L04AA06	Mycophenolsäure	2.479.716,73	412.207,90	+ 19,94	166.891,75	21.022,00	+ 14,41
L04AC05	Ustekinumab	321.135,92	321.135,92	*	5.416,65	5.416,65	*
L04AA13	Leflunomid	1.140.721,62	270.383,08	+ 31,07	252.300,00	36.330,00	+ 16,82
L04AA18	Everolimus	527.342,98	170.325,48	+ 47,71	23.900,03	5.550,02	+ 30,25
L04AB06	Golimumab	84.265,62	84.265,62	*	1.415,65	1.415,65	*
L04AD01	Ciclosporin	1.820.611,88	74.452,30	+ 4,26	134.642,00	8.947,00	+ 7,12
L04AA10	Sirolimus	344.971,51	71.657,78	+ 26,22	12.679,98	603,33	+ 5,00
L04AX02	Thalidomid	49.924,78	49.924,78	*	784,00	784,00	*
L04AC08	Canakinumab	37.945,95	37.945,95	*	167,88	167,88	*
L04AX01	Azathioprin	810.669,38	33.457,31	+ 4,30	501.016,34	66.413,04	+ 15,28
L04AX04	Lenalidomid	1.456.607,58	31.849,86	+ 2,24	4.435,20	162,40	+ 3,80
L04AX03	Methotrexat	204.424,26	18.016,25	+ 9,66	560.356,93	55.109,14	+ 10,91
L04AA24	Abatacept	255.242,60	13.229,57	+ 5,47	4.157,46	148,14	+ 3,69
L04AB05	Certalizumab pegol	12.533,24	12.533,24	*	228,57	228,57	*
C09	Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	36.579.799,29	6.025.669,59	+ 19,72	122.395.584,63	20.980.842,39	+ 20,69
C09AA05	Ramipril	3.312.891,43	648.703,40	+ 24,35	51.835.116,42	11.982.621,56	+ 30,07
C09CA08	Olmesartan medoxomil	2.242.018,55	563.433,46	+ 33,57	2.548.147,00	345.569,00	+ 15,69

**Tab. 10 Fortsetzung**

ATC-Code	Ausgaben 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
C09CA06	Candesartan	3.516.997,16	+ 18,33	7.504.049,00	1.442.967,68	+ 23,81
C09DA08	Olmesartan medoxomil und Diuretika	1.513.537,50	+ 36,66	1.423.982,00	217.294,00	+ 18,01
C09BA25	Ramipril und Hydrochlorothiazid	2.463.397,14	+ 18,80	9.273.616,00	1.478.769,00	+ 18,97
C09XA02	Aliskiren	615.463,31	+ 142,74	713.930,00	429.086,00	+ 150,64
C09DA03	Valsartan und Diuretika	2.868.523,83	+ 13,70	2.568.832,00	274.708,00	+ 11,97
C09DB02	Olmesartan medoxomil und Amlodipin	341.831,68	*	280.392,00	280.392,00	*
C09DB01	Valsartan und Amlodipin	1.032.207,03	+ 49,23	805.756,00	269.724,00	+ 50,32
C09BA04	Perindopril und Diuretika	358.888,98	+ 763,54	368.860,00	326.710,00	+ 775,11
C09DA06	Candesartan und Diuretika	2.731.366,14	+ 13,14	2.528.862,00	276.136,00	+ 12,26
C09BB02	Enalapril und Lercanidipin	521.968,31	+ 105,37	824.408,00	409.412,00	+ 98,65
C09DA07	Telesartan und Diuretika	1.346.711,84	+ 21,51	1.245.930,00	214.186,00	+ 20,76
C09CA07	Telesartan	1.028.969,53	+ 21,51	1.661.716,00	266.784,00	+ 19,13
C09CA03	Valsartan	1.823.304,21	+ 9,10	3.532.970,00	764.120,00	+ 27,60
C09DA04	Irbesartan und Diuretika	1.766.761,17	+ 8,38	1.615.950,00	118.552,00	+ 7,92
C09XA52	Aliskiren und Hydrochlorothiazid	81.096,58	*	61.600,00	61.600,00	*
C09CA04	Irbesartan	1.074.053,76	+ 6,83	1.553.944,00	95.711,00	+ 6,56
C09DA01	Losartan und Diuretika	948.974,77	+ 7,46	852.894,00	56.196,00	+ 7,05
C09CA02	Eprosartan	259.450,81	+ 32,22	344.428,00	110.124,00	+ 47,00
C09BA03	Lisinopril und Diuretika	598.382,34	+ 11,37	2.268.804,00	235.444,00	+ 11,58
C09DA02	Eprosartan und Diuretika	352.888,11	+ 17,63	425.278,00	95.788,00	+ 29,07
C09AA03	Lisinopril	944.715,46	+ 5,62	7.057.268,18	500.710,65	+ 7,64
C09BA02	Enalapril und Diuretika	754.001,00	+ 7,07	2.985.998,00	189.118,00	+ 6,76
C09AA02	Enalapril	1.688.580,09	+ 1,73	11.995.090,73	691.392,60	+ 6,12
C09CA01	Losartan	738.050,30	+ 2,47	880.619,25	54.762,75	+ 6,63
C09DX01	Valsartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid	15.834,71	*	11.676,00	11.676,00	*
C09BA05	Ramipril und Diuretika	173.533,66	+ 6,76	2.48.252,00	32.290,00	+ 14,95

**Tab. 10 Fortsetzung**

ATC-Code	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
C09BB22	153.983,39	+ 7,07	180.930,00	7.630,00	+ 4,40
R03	31.974.348,91	+ 19,01	24.406.429,36	3.095.252,36	+ 14,52
R03BB04	4.227.914,80	+ 33,09	2.090.220,00	455.220,00	+ 27,84
R03AK28	5.844.042,41	+ 20,80	2.171.490,00	314.415,00	+ 16,93
R03AK26	6.613.938,33	+ 16,14	2.442.900,00	265.110,00	+ 12,17
R03AK27	1.556.245,22	+ 90,66	817.350,00	382.560,00	+ 87,99
R03AC13	2.486.495,44	+ 19,29	1.956.725,00	320.815,00	+ 19,61
R03BA02	1.916.930,38	+ 19,44	2.945.597,95	545.122,58	+ 22,71
R03AC02	2.162.539,47	+ 13,38	3.928.300,75	507.587,00	+ 14,84
R03AK03	1.302.621,35	+ 13,13	1.997.790,58	146.175,13	+ 7,89
R03DX05	417.691,74	+ 52,18	7.977,92	2.746,79	+ 52,51
R03CC02	149.677,42	+ 152,78	53.266,59	44.581,85	+ 513,34
R03BA01	642.910,24	+ 15,06	780.597,98	89.529,11	+ 12,96
R03BB01	315.386,86	+ 16,52	198.957,76	39.714,82	+ 24,94
R03AC04	285.017,10	+ 8,26	863.532,01	62.499,84	+ 7,80
R03DC03	1.625.718,85	+ 0,63	760.808,00	-22.214,00	+ 2,84
L03	33.790.570,83	+ 15,42	655.513,50	29.501,29	+ 4,71
L03AB07	14.443.806,64	+ 15,78	214.831,69	16.116,53	+ 8,11
L03AX13	6.410.557,89	+ 32,09	121.324,00	20.832,00	+ 20,73
L03AB08	6.499.178,65	+ 11,10	122.256,00	11.856,00	+ 10,74
L03AB11	1.421.212,82	+ 18,57	34.831,50	5.007,59	+ 16,79
L03AA13	2.154.166,39	+ 4,88	26.630,00	325,00	+ 1,24
L03AA10	439.911,97	+ 15,44	2.050,99	282,13	+ 15,95
L03AB05	331.892,60	+ 11,21	12.286,97	823,55	+ 7,18

**Tab. 10 Fortsetzung**

ATC-Code	Ausgaben 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
L03AX16	20.804,52	20.804,52	*	4,29	4,29	*
L03AX03	162.119,39	10.087,01	+ 6,63	11.626,35	-1.355,23	- + 10,44
N05	19.865.654,66	4.070.829,26	+ 25,77	8.515.596,85	733.423,17	+ 9,42
N05AH03	4.067.621,04	1.966.396,34	+ 93,58	514.886,43	80.328,19	+ 18,49
N05AH04	4.446.257,30	1.140.586,70	+ 34,50	588.101,25	149.845,00	+ 34,19
N05AX12	1.777.502,38	440.782,95	+ 32,97	161.242,70	32.746,97	+ 25,48
N05AX08	2.661.150,35	182.922,26	+ 7,38	417.932,31	71.761,66	+ 20,73
N05AD05	223.229,20	42.557,04	+ 23,55	103.584,00	19.240,00	+ 22,81
N05AE04	641.884,15	42.232,66	+ 7,07	89.557,50	-650,50	- + 0,72
N05CF01	594.752,41	41.852,01	+ 7,57	736.455,00	50.380,00	+ 7,34
N05AN01	243.885,11	34.798,61	+ 16,64	439.933,87	59.907,84	+ 15,76
N05BA06	387.899,60	33.795,46	+ 9,54	525.305,20	38.890,80	+ 8,00
N05AD03	275.967,33	30.550,52	+ 12,45	120.069,81	15.707,91	+ 15,05
N05CM22	248.771,71	26.477,79	+ 11,91	450.521,39	50.331,77	+ 12,58
N05CH01	32.767,82	23.174,18	+ 241,56	26.026,00	18.466,00	+ 244,26
N05AX13	364.179,36	18.150,57	+ 5,25	54.102,91	3.587,48	+ 7,10
N05CF02	430.308,64	18.042,14	+ 4,38	545.045,00	30.095,00	+ 5,84
N05AX07	93.500,73	13.335,71	+ 16,64	59.862,99	8.250,56	+ 15,99
A10	30.748.339,82	4.036.830,28	+ 15,11	33.216.975,78	3.952.919,08	+ 13,51
A10BD07	889.881,26	771.111,37	+ 649,25	449.568,00	389.690,00	+ 650,81
A10BA02	2.923.294,91	370.426,07	+ 14,51	9.430.882,23	1.363.642,93	+ 16,90
A10AB04	2.901.702,50	328.193,00	+ 12,75	1.747.162,86	202.529,32	+ 13,11
A10AB05	2.693.727,84	305.064,06	+ 12,77	1.615.675,91	190.804,19	+ 13,39
A10BH01	1.063.002,85	301.546,87	+ 39,60	540.876,00	154.966,00	+ 40,16
A10AE05	1.467.401,44	259.288,34	+ 21,46	735.919,62	130.165,97	+ 21,49
A10AE04	2.824.676,09	247.331,17	+ 9,60	1.401.678,84	121.181,31	+ 9,46

**Tab. 10 Fortsetzung**

ATC-Code		Ausgaben 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
A10AB01	Insulin (human)	4.332.451,72	235.672,34	+ 5,75	3.495.103,03	191.679,59	+ 5,80
A10BD08	Metformin und Vildagliptin	230.516,62	185.902,59	+ 416,69	114.960,00	92.820,00	+ 419,24
A10BX07	Liraglutid	179.564,91	179.564,91	*	44.892,90	44.892,90	*
A10AC01	Insulin (human)	2.619.901,03	179.282,27	+ 7,35	2.118.055,77	145.028,91	+ 7,35
A10AB06	Insulin glulisin	783.172,41	175.796,66	+ 28,94	462.693,19	102.500,50	+ 28,46
A10BX04	Exenatid	554.575,84	145.280,31	+ 35,50	172.560,00	48.440,00	+ 39,03
A10AD01	Insulin (human)	2.071.223,67	112.658,34	+ 5,75	1.663.618,78	90.477,48	+ 5,75
A10BD05	Metformin und Pioglitazon	456.768,73	95.108,64	+ 26,30	227.178,00	44.359,00	+ 24,26
A10BG03	Pioglitazon	1.108.479,72	65.645,31	+ 6,29	590.357,44	30.512,90	+ 5,45
A10BX02	Repaglinid	673.021,88	60.979,95	+ 9,96	516.558,75	28.211,25	+ 5,78
A10BB12	Glimepirid	966.192,60	46.724,93	+ 5,08	5.588.061,84	623.484,94	+ 12,56
A10AD04	Insulin lispro	202.936,78	45.054,22	+ 28,54	120.678,22	27.488,23	+ 29,50
A10BH02	Vildagliptin	21.365,12	19.433,76	+ 1006,22	10.098,00	9.190,00	+ 1012,11
A10AD05	Insulin aspart	117.353,46	14.752,54	+ 14,38	69.039,34	9.150,24	+ 15,28
N02	Analgetika	25.579.720,53	4.029.843,14	+ 18,70	10.057.536,28	1.377.249,56	+ 15,87
N02AA03	Hydromorphon	2.649.256,45	751.878,06	+ 39,63	291.707,65	44.496,40	+ 18,00
N02AA55	Oxycodon, Kombinationen	1.386.142,12	612.937,80	+ 79,27	318.425,00	112.625,00	+ 54,73
N02BB02	Metamizol-Natrium	2.762.946,23	445.076,17	+ 19,20	1.687.569,42	306.716,09	+ 22,21
N02AA05	Oxycodon	2.532.234,89	426.533,88	+ 20,26	330.471,43	48.052,10	+ 17,01
N02AB03	Fentanyl	3.910.241,09	411.417,66	+ 11,76	782.161,32	102.017,46	+ 15,00
N02AE01	Buprenorphin	1.404.663,11	345.467,75	+ 32,62	181.838,74	37.393,52	+ 25,89
N02AX51	Thiidin, Kombinationen	2.212.832,25	316.317,64	+ 16,68	1.961.787,63	309.316,33	+ 18,72
N02BG07	Flupirtin	1.714.296,96	285.969,11	+ 20,02	595.612,50	108.180,55	+ 22,19
N02AA01	Morphin	1.366.928,92	170.518,82	+ 14,25	402.525,73	46.855,79	+ 13,17
N02CC01	Sumatriptan	793.409,94	121.988,67	+ 18,17	292.253,00	60.256,00	+ 25,97
N02CC07	Frovatriptan	305.801,75	45.393,71	+ 17,43	45.993,00	1.515,00	+ 3,41

**Tab. 10 Fortsetzung**

ATC-Code	Ausgaben 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
N02AX02	1.710.481,60	36.181,84	+ 2,16	1.532.895,26	145.952,25	+ 10,52
N02AA08	71.194,31	21.573,72	+ 43,48	12.942,62	3.067,98	+ 31,07
N02CX12	169.563,42	19.599,93	+ 13,07	42.034,00	1.984,00	+ 4,95
N02CC04	621.167,57	17.768,43	+ 2,94	78.225,00	4.786,50	+ 6,52
N02BG08	40.497,40	16.585,60	+ 69,36	666,65	266,66	+ 66,66
L01	19.626.786,22	3.420.378,18	+ 21,11	369.720,46	22.341,46	+ 6,43
L01XE01	6.089.238,25	1.380.995,97	+ 29,33	43.692,00	8.856,00	+ 25,42
L01AX03	2.250.836,64	410.582,56	+ 22,31	22.475,32	2.346,67	+ 11,66
L01XE04	2.034.043,14	332.417,11	+ 19,54	12.875,38	1.536,25	+ 13,55
L01XE07	412.147,83	248.488,43	+ 151,83	3.606,40	2.178,40	+ 152,55
L01XE08	424.981,58	245.389,58	+ 136,64	2.240,00	1.260,00	+ 128,57
L01XE03	1.337.645,34	235.804,63	+ 21,40	15.834,00	2.178,00	+ 15,95
L01XE05	1.370.056,50	205.455,56	+ 17,64	8.036,00	868,00	+ 12,11
L01XG03	896.056,93	171.746,93	+ 23,71	8.115,00	1.425,00	+ 21,30
L01XX05	370.499,78	80.099,53	+ 27,58	53.566,37	7.824,19	+ 17,10
L01XX25	97.947,79	72.760,17	+ 288,87	736,12	541,67	+ 278,57
L01XX32	136.231,43	67.244,39	+ 97,47	734,74	357,84	+ 94,95
L01XE02	41.990,52	41.990,52	—	360,00	360,00	—
L01BC06	798.080,53	29.921,24	+ 3,90	28.685,76	836,76	+ 3,00
L01BC07	27.597,22	27.597,22	—	179,40	179,40	—
L01XE10	23.813,25	23.813,25	—	150,00	150,00	—
L01DC03	264.616,95	21.485,05	+ 8,84	57.261,53	4.569,24	+ 8,67
L01CX01	21.212,94	21.212,94	—	69,23	69,23	—
L01CD02	44.928,50	19.127,34	+ 74,13	438,67	177,35	+ 67,87
L01XC06	223.506,30	18.621,43	+ 9,09	1.319,21	107,27	+ 8,85
L01XX35	340.402,64	14.192,70	+ 4,35	14.975,00	625,00	+ 4,36

**Tab. 10 Fortsetzung**

ATC-Code		Ausgaben 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
L01XX19	Irinotecan	13.442,94	10.296,60	+ 327,26	139,99	103,32	+ 281,82
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	16.334.757,31	2.948.860,87	+ 22,03	750.892,83	118.699,49	+ 18,78
J05AR03	Tenofovir disoproxil und Emtricitabin	2.797.069,97	687.503,36	+ 32,59	103.350,90	23.460,90	+ 29,37
J05AR06	Emtricitabin, Tenofovir disoproxil und Efavirenz	1.493.983,90	610.018,89	+ 69,01	36.120,00	14.220,00	+ 64,93
J05AH02	Oseltamivir	365.361,47	327.085,57	+ 854,55	48.104,00	42.591,00	+ 772,56
J05AX08	Raltegravir	499.154,10	285.686,07	+ 133,83	14.100,00	8.070,00	+ 133,83
J05AE10	Darunavir	379.576,61	211.356,45	+ 125,64	11.450,00	5.630,00	+ 96,74
J05AE06	Lopinavir	1.509.255,63	204.697,39	+ 15,69	53.747,40	5.147,40	+ 10,59
J05AE08	Atazanavir	879.825,54	186.719,79	+ 26,94	32.640,00	5.750,00	+ 21,38
J05AB04	Ribavirin	1.346.702,20	128.761,75	+ 10,57	46.261,20	3.530,00	+ 8,26
J05AF07	Tenofovir disoproxil	567.107,86	113.275,19	+ 24,96	32.550,00	5.580,00	+ 20,69
J05AB14	Valganciclovir	564.768,00	110.537,77	+ 24,34	7.704,60	1.104,60	+ 16,74
J05AF10	Entecavir	413.485,94	93.369,09	+ 29,17	25.404,00	3.369,00	+ 15,29
J05AX09	Maraviroc	138.650,98	62.681,98	+ 82,51	2.670,00	1.110,00	+ 71,15
J05AG01	Nevirapin	700.390,87	60.253,99	+ 9,41	47.820,00	4.080,00	+ 9,33
J05AG04	Etravirin	58.785,31	42.212,98	+ 254,72	2.820,00	2.010,00	+ 248,15
J05AB15	Brivudin	306.589,36	36.311,80	+ 13,44	21.868,00	2.590,00	+ 13,44
J05AB01	Aciclovir	302.199,60	34.332,35	+ 12,82	65.723,61	7.734,22	+ 13,34
J05AR02	Lamivudin und Abacavir	646.873,46	26.291,87	+ 4,24	26.220,00	1.140,00	+ 4,55
J05AE01	Sequinavir	276.673,00	25.566,18	+ 10,18	12.960,00	-15,00	+ 0,12
J05AE03	Ritonavir	171.739,74	15.961,30	+ 10,25	7.688,00	666,00	+ 9,48
N03	Antiepileptika	13.554.774,32	2.810.396,57	+ 26,16	5.414.530,65	790.532,62	+ 17,10
N03AX16	Pregabalin	4.006.516,23	1.029.357,26	+ 34,58	849.131,27	196.903,08	+ 30,19
N03AX14	Levetiracetam	3.193.089,00	915.217,68	+ 40,18	570.023,09	143.298,28	+ 33,58

Tab. 10 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
N03AX18	224.074,68	202.627,93	+ 944,80	30.761,94	27.422,28	+ 821,11
N03AX12	1.462.413,43	199.198,64	+ 15,77	551.148,71	82.647,40	+ 17,64
N03AX11	990.182,14	124.767,64	+ 14,42	99.710,35	8.946,47	+ 9,86
N03AX09	864.021,64	86.330,17	+ 11,10	544.197,95	80.272,89	+ 17,30
N03AG01	904.726,99	72.572,97	+ 8,72	1.053.556,27	94.076,21	+ 9,80
N03AF01	614.173,70	72.300,03	+ 13,34	937.139,00	110.369,00	+ 13,35
N03AX15	211.158,43	41.004,80	+ 24,10	23.338,00	4.564,00	+ 24,31
N03AF03	50.498,44	15.796,30	+ 45,52	5.207,16	1.650,01	+ 46,39
N03AF04	14.844,95	14.844,95	—	2.070,00	2.070,00	—
N03AE01	77.518,81	11.031,03	+ 16,59	64.934,52	10.561,11	+ 19,42
Gesamt (dargestellte Gruppen-Top10)	269.880.485,69	45.743.411,80	+ 20,41	208.086.128,21	31.418.090,63	+ 17,78

\* eine prozentuale Änderung ist nicht berechenbar, da im Vorjahr innerhalb der jeweiligen Gruppe keine Verordnungen zu Lasten der GEK ausgestellt wurden

**Tab. 11 Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensenkungen in 2009 im Vergleich zu 2008 mit DDD der GEK**

ATC-Code		Ausgaben 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
J07	Impfstoffe	2.143.415,92	-2.327.289,75	-52,06	23.082,00	-16.860,00	-42,21
J07BM01	Humaner Papillomavirus-Impfstoff (Typen 6, 11, 16, 18)	1.249.541,43	-2.118.437,91	-62,90	7.894,00	-13.337,00	-62,82
J07BM02	Humaner Papillomavirus-Impfstoff (Typen 16, 18)	157.449,44	-59.946,20	-27,57	991,00	-377,00	-27,56
J07BC20	Kombinationen	257.926,56	-59.260,66	-18,68	3.762,00	-820,00	-17,90
J07BA01	FSME, inaktiviert, ganzes Virus	55.048,24	-57.369,48	-51,03	1.427,00	-1.580,00	-52,54
J07BC01	Hepatitis B, gereinigtes Antigen	134.835,26	-22.564,93	-14,34	2.247,00	-397,00	-15,02
J07BC02	Hepatitis A, inaktiviert, ganzes Virus	95.494,31	-17.982,72	-15,85	1.851,00	-309,00	-14,31
J07BG01	Tollwut, inaktiviert, ganzes Virus	32.172,38	-7.434,89	-18,77	552,00	-212,00	-27,75
C04	Periphere Vasodilatoren	791.918,47	-141.678,29	-15,18	429.747,67	-120.407,89	-21,89
C04AD03	Pentoxifyllin	179.682,79	-98.037,74	-35,30	281.986,61	-99.636,74	-26,11
C04AG02	Iloprost	308.258,00	-22.763,90	-6,88	2.899,20	-192,00	-6,21
C04AX21	Nafidrofuryl	120.546,11	-21.148,87	-14,93	107.211,91	-15.361,69	-12,53
C04AX20	Buflomedil	19.791,01	-6.186,30	-23,81	30.958,28	-5.589,13	-15,29
P03	Mittel gegen Ektoparasiten, inkl. Antiscabiosa, Insektizide und Repellentien	229.638,38	-72.954,71	-24,11	54.181,80	-24.314,33	-30,98
P03AC04	Permethrin	176.742,58	-47.700,56	-21,25	17.318,80	-6.737,86	-28,01
P03AP51	Pyrethrum, Kombinationen	48.601,19	-22.556,05	-31,70	35.407,03	-16.461,81	-31,74
M02	Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	200.725,45	-24.448,07	-10,86	162.953,74	-26.672,99	-14,07
M02AA15	Diclofenac	187.510,08	-22.791,57	-10,84	136.015,00	-23.722,50	-14,85
G01	Gynäkologische Antinfektiva und Antiseptika	505.447,71	-22.125,71	-4,19	168.177,54	-14.124,03	-7,75
G01AF02	Clotrimazol	178.461,80	-17.976,65	-9,15	72.107,00	-6.694,00	-8,49

**Tab. 11 Fortsetzung**

ATC-Code	Ausgaben 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2009	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
G01AA14	1.021,80	-5.769,24	-84,95	1.300,00	-7.340,00	-84,95
C06	65.746,96	-20.153,33	-23,46	112.049,47	-34.472,39	-23,53
C06AA50	33.012,57	-13.373,89	-28,83	22.656,97	-21.408,64	-48,58
C06AA02	32.734,39	-6.779,44	-17,16	89.392,50	-13.063,75	-12,75
D04	113.836,60	-17.071,18	-13,04	398.675,04	-62.694,33	-13,59
D04AX01	56.389,68	-6.701,21	-10,62	227.477,54	-30.926,33	-11,97
D02	190.559,08	-14.461,84	-7,05	476.880,60	-51.115,81	-9,68
D02AE51	27.585,24	-5.855,34	-17,51	91.646,77	-17.124,17	-15,74
G02	393.031,55	-4.503,40	-1,13	384.677,95	-10.290,10	-2,61
G02AB01	21.952,68	-5.603,50	-20,33	19.692,00	-7.793,00	-28,35
C05	600.867,90	-4.426,27	-0,73	431.583,06	4.914,93	1,15
C05AD54	132.114,60	-40.387,87	-23,41	81.632,00	-18.384,00	-18,38
C05AA61	53.223,13	-9.847,55	-15,61	29.155,00	-2.810,00	-8,79
Gesamt (dargestellte Gruppen - Top 10)	5.235.188,02	-2.649.112,55	-33,60	2.642.008,86	-356.036,94	-11,88

**Tab. 12 Regionale Verordnungskarakteristika bei den alters- und geschlechtsstandardisierten Gesamtausgaben im Jahr 2009 der GEK**

Kassenärztliche Vereinigung	Anzahl Versicherte	Durchschnittsalter	Rang	Ausgaben pro 100 Versicherte	Rang
KV Hamburg	59.992	41,5	2	41.874,99	1
KV Thüringen	33.915	38,0	13	39.468,74	2
KV Berlin	85.752	38,6	10	39.007,40	3
KV Saarland	35.667	37,6	15	38.858,69	4
KV Mecklenburg-Vorpommern	27.257	37,4	16	38.810,80	5
KV Sachsen-Anhalt	31.850	37,8	14	38.588,83	6
KV Bremen	13.736	41,8	1	38.070,06	7
KV Sachsen	55.523	39,5	7	36.576,46	8
KV Niedersachsen	183.609	39,6	6	35.472,82	9
KV Baden-Württemberg	282.534	38,4	11	34.826,55	10
KV Rheinland-Pfalz	80.876	39,2	8	34.720,70	11
KV Westfalen-Lippe	127.476	36,2	17	34.610,16	12
KV Nordrhein	148.446	40,0	5	34.280,92	13
KV Bayern	263.760	39,0	9	33.950,19	14
KV Schleswig-Holstein	95.661	40,7	3	33.850,90	15
KV Hessen	152.871	40,5	4	32.725,33	16
KV Brandenburg	86.732	38,2	12	32.559,33	17
Gesamt	1.774.631	39,1		34.890,87	

**Tab. 13 Prozentuale Verteilung der Kosten für versicherte Statusfälle der BARMER mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2009**

Anteil an den Arzneimittelausgaben Gesamt: 3.135.097.130,54€	Anteil Statusfälle mit Arzneimittelausgaben (n = 5.675.307)	Anteil Statusfälle (n = 7.050.366)
10%	0,15% (n= 8.436)	0,12%
20%	0,47% (n= 26.441)	0,38%
30%	1,20% (n= 67.923)	0,96%
40%	2,67% (n= 151.679)	2,15%
50%	5,01% (n= 284.438)	4,03%
60%	8,44% (n= 478.811)	6,79%
70%	13,45% (n= 763.204)	10,83%
80%	21,09% (n= 1.196.958)	16,98%
90%	34,63% (n= 1.965.141)	27,87%
100%	100,00% (n= 5.675.307)	80,50%

**Tab. 14 Kennzahlen der Jahre 2008 und 2009 für die GEK Versicherten**

	2008	2009	Änderung in %
Anzahl Statusfälle			
Gesamt	1.812.416	1.834.561	+1,22
Männer	950.601	956.719	+0,64
Frauen	861.815	877.842	+1,86
Anzahl Personen			
Gesamt	1.751.900	1.774.631	+1,30
Männer	927.850	934.194	+0,68
Frauen	824.050	840.437	+1,99
Durchschnittsalter			
Gesamt	38,6	39,1	
Männer	39,4	39,9	
Frauen	37,7	38,2	
Verordnete Packungen			
Gesamt	10.880.350,39	11.904.974,88	+9,42
Männer	5.492.674,61	6.018.686,53	+9,58
Frauen	5.387.675,78	5.886.288,35	+9,25
Verordnete Packungen pro 100 Statusfälle			
Gesamt	600,32	648,93	+8,10
Männer	577,81	629,10	+8,88
Frauen	625,15	670,54	+7,26
Verordnete Packungen pro 100 Personen			
Gesamt	621,06	670,84	+8,02
Männer	591,98	644,27	+8,83
Frauen	653,80	700,38	+7,12

**Tab. 14 Fortsetzung**

	2008	2009	Änderung in %
Arzneimittelausgaben			
Gesamt	486.587.930,62	555.412.609,20	+14,14
Männer	260.182.733,67	298.284.660,74	+14,64
Frauen	226.405.196,95	257.127.948,46	+13,57
Arzneimittelausgaben pro 100 Statusfälle			
Gesamt	26.847,47	30.274,96	+12,77
Männer	27.370,34	31.177,88	+13,91
Frauen	26.270,74	29.290,91	+11,50
Arzneimittelausgaben pro 100 Personen			
Gesamt	27.774,87	31.297,36	+12,68
Männer	28.041,47	31.929,63	+13,87
Frauen	27.474,69	30.594,55	+11,36
Verordnete DDD			
Gesamt	580.937.643,58	653.843.343,73	+12,55
Männer	312.422.520,72	352.820.414,00	+12,93
Frauen	268.515.122,87	301.022.929,73	+12,11
Verordnete DDD pro 100 Statusfälle			
Gesamt	32.053,22	35.640,32	+11,19
Männer	32.865,79	36.878,17	+12,21
Frauen	31.156,93	34.291,24	+10,06
Verordnete DDD pro 100 Personen			
Gesamt	33.160,43	36.843,90	+11,11
Männer	33.671,66	37.767,36	+12,16
Frauen	32.584,81	35.817,43	+9,92

**Tab. 15 Kennzahlen der Jahre 2008 und 2009 für die BARMER Versicherten**

	2008	2009	Änderung in %
<b>Anzahl Statusfälle</b>			
Gesamt	7.072.198	7.050.366	-0,31
Männer	2.701.423	2.708.288	+0,25
Frauen	4.370.775	4.342.078	-0,66
<b>Anzahl Personen</b>			
Gesamt	7.020.398	7.000.469	-0,28
Männer	2.674.686	2.682.580	+0,30
Frauen	4.345.712	4.317.889	-0,64
<b>Durchschnittsalter</b>			
Gesamt	45,3	45,6	
Männer	41,3	41,6	
Frauen	47,7	48,1	
<b>Verordnete Packungen</b>			
Gesamt	63.915.673	64.542.694	+0,98
Männer	21.802.250	22.129.133	+1,50
Frauen	42.113.423	42.413.561	+0,71
<b>Verordnete Packungen pro 100 Statusfälle</b>			
Gesamt	903,76	915,45	+1,29
Männer	807,07	817,09	+1,24
Frauen	963,52	976,80	+1,38
<b>Verordnete Packungen pro 100 Personen</b>			
Gesamt	910,43	921,98	+1,27
Männer	815,13	824,92	+1,20
Frauen	969,08	982,28	+1,36

**Tab. 15 Fortsetzung**

	2008	2009	Änderung in %
Arzneimittelausgaben			
Gesamt	2.992.740.239,96	3.135.097.130,54	+4,76
Männer	1.091.050.986,08	1.147.786.419,43	+5,20
Frauen	1.901.689.253,88	1.987.310.711,11	+4,50
Arzneimittelausgaben pro 100 Statusfälle			
Gesamt	42.316,97	44.467,15	+5,08
Männer	40.388,01	42.380,52	+4,93
Frauen	43.509,20	45.768,66	+5,19
Arzneimittelausgaben pro 100 Personen			
Gesamt	42.629,21	44.784,10	+5,05
Männer	40.791,74	42.786,66	+4,89
Frauen	43.760,13	46.025,05	+5,18
Verordnete DDD			
Gesamt	3.566.444.999,27	3.687.618.148,05	+3,40
Männer	1.287.322.651,14	1.339.269.967,56	+4,04
Frauen	2.279.122.348,13	2.348.348.180,49	+3,04
Verordnete DDD pro 100 Statusfälle			
Gesamt	50.429,09	52.303,93	+3,72
Männer	47.653,50	49.450,80	+3,77
Frauen	52.144,58	54.083,51	+3,72
Verordnete DDD pro 100 Personen			
Gesamt	50.801,18	52.676,73	+3,69
Männer	48.129,86	49.924,70	+3,73
Frauen	52.445,32	54.386,49	+ 3,70

**Tab. 16 Führende Arzneimittel der GEK im Jahr 2009 (Top 20) nach Ausgaben**

Präparate-Kurzname	Ausgaben in €	Änderung zum Vorjahr in %	Rang 2009	(2008)
Humira	11.044.922,28	+44,11	1	(1)
Enbrel	8.886.981,19	+22,10	2	(2)
Rebif	8.242.690,95	+14,79	3	(3)
Copaxone	6.410.557,89	+32,09	4	(8)
Avonex	6.201.115,69	+17,12	5	(6)
Omeprazol-ratiopharm	6.098.165,63	+9,91	6	(5)
Glivec	6.089.238,25	+29,33	7	(10)
Symbicort	5.844.042,41	+20,80	8	(9)
Betaferon	5.730.092,75	-2,04	9	(4)
Remicade	4.888.495,18	+31,63	10	(12)
Viani	4.876.809,90	+15,84	11	(11)
Seroquel	4.446.257,30	+34,50	12	(17)
Spiriva	4.227.914,80	+33,09	13	(18)
Simvastatin-ratiopharm	4.091.521,83	+46,69	14	(23)
Zyprexa	4.057.395,37	+299,90	15	(88)
Lyrica	4.006.516,23	+34,58	16	(21)
Inegy	3.747.593,91	+6,13	17	(13)
L-Thyroxin Henning	3.583.702,19	+15,14	18	(20)
Clexane	3.522.212,28	+24,94	19	(22)
Kepra	3.193.089,00	+40,18	20	(29)

**Tab. 17 Führende Arzneimittel der BARMER im Jahr 2009 (Top 20) nach Ausgaben**

Präparate-Kurzname	Ausgaben in €	Änderung zum Vorjahr in %	Rang 2009	(2008)
Humira	51.782.854,49	+22,25	1	(1)
Enbrel	45.705.125,38	+19,34	2	(2)
Rebif	35.780.633,91	+13,49	3	(4)
Copaxone	31.842.934,20	+22,18	4	(8)
Omep	31.442.007,77	-12,74	5	(3)
Avonex	30.796.626,37	+11,15	6	(6)
Symbicort	30.240.847,29	+12,28	7	(7)
Seroquel	28.579.007,67	+20,52	8	(11)
Betaferon	28.413.873,70	-2,61	9	(5)
Glivec	27.820.312,03	+14,41	10	(9)
Zyprexa	27.096.418,97	+246,48	11	(68)
Viani	25.420.506,90	+5,58	12	(10)
Lyrca	25.293.944,43	+22,87	13	(17)
Spiriva	24.824.764,45	+17,53	14	(16)
Arimidex	23.217.080,95	+8,60	15	(15)
Sifrol	22.201.640,46	+13,85	16	(19)
Clexane	21.464.429,35	+13,38	17	(20)
Inegy	19.833.260,58	-1,60	18	(18)
SimvaHEXAL	18.618.750,70	+6,08	19	(21)
Plavix	18.425.239,69	-21,32	20	(12)

**Tab. 18 Führende Arzneimittel der GEK im Jahr 2009 (Top 20) nach Anzahl der Verordnungen**

Präparate-Kurzname	Anzahl Verordnungen	Änderung zum Vorjahr in %	Rang 2009	(2008)
L-Thyroxin Henning	233.747	+67,70	1	(1)
Ibu-ratiopharm	154.951	+49,46	2	(3)
Omeprazol-ratiopharm	147.281	+36,51	3	(2)
Diclofenac-ratiopharm	139.448	+40,76	4	(4)
Simvastatin-ratiopharm	136.845	+93,92	5	(5)
Metformin-ratiopharm	103.491	+68,73	6	(7)
Novaminsulfon-ratiopharm	99.900	+75,01	7	(8)
Amoxicillin-ratiopharm	93.380	+109,76	8	(14)
Nasenspray/Gel-ratiopharm	92.320	+88,68	9	(10)
Ibuflam Lichtenstein	76.289	+345,22	12	(53)
Allopurinol-ratiopharm	74.177	+52,94	13	(11)
Bisoprolol-ratiopharm	73.191	+19,15	14	(6)
Nurofen	72.703	+107,54	15	(22)
MetoHEXAL	72.343	+65,75	16	(15)
Novaminsulfon Lichtenstein	71.739	+84,52	17	(19)
Thyronajod	66.646	+59,39	18	(18)
Ramipril-ratiopharm	63.073	+77,40	19	(21)
Paracetamol-ratiopharm	61.720	+46,85	20	(17)

**Tab. 19 Führende Arzneimittel der BARMER im Jahr 2009 (Top 20) nach Anzahl der Verordnungen**

Präparate-Kurzname	Anzahl Verordnungen	Anderung zum Vorjahr in %	Rang 2009	(2008)
Metamizol HEXAL	927.343	+30,64	1	(4)
MetoHEXAL	858.444	+8,36	2	(3)
Euthyrox	815.092	-7,64	3	(1)
Omepr	713.663	-12,26	4	(2)
SimvaHEXAL	618.822	+14,71	5	(5)
IbuHEXAL	538.853	+10,47	6	(7)
Ibuprofen AL	507.681	+19,63	7	(9)
L-Thyrox HEXAL	505.355	+10,65	8	(8)
Diclac	498.602	+0,06	9	(6)
BisoHEXAL	465.432	+39,37	10	(13)
Ramipril HEXAL	420.720	+9,93	11	(11)
Amlodipin HEXAL	411.700	+40,92	12	(17)
L-Thyroxin Henning	395.816	+20,34	13	(14)
Voltaren	351.289	-2,33	14	(12)
Metformin HEXAL/Meglucon	325.625	-	15	-
Thyronajod	280.960	-0,29	16	(19)
HCT HEXAL	272.133	-5,11	17	(18)
EnaHEXAL	264.714	-10,67	18	(16)
MCP AL	255.421	+17,83	19	(24)
Allopurinol HEXAL	240.094	-0,58	20	(20)

**Tab. 20 Führende Arzneimittel der GEK im Jahr 2009 (Top 20) nach Anzahl der verordneten DDD**

Präparate-Kurzname	verordnete DDD	Änderung zum Vorjahr in %	Rang 2009	(2008)
Elmex Gelee	37.095.028,80	+3,54	1	(1)
L-Thyroxin Henning	15.041.713,74	+14,24	2	(2)
Ramipril-ratiopharm	14.267.650,00	+30,74	3	(3)
Rami Lich	14.054.060,00	+131,40	4	(8)
Simvastatin-ratiopharm	12.336.343,66	+59,72	5	(6)
Omeprazol-ratiopharm	9.696.389,50	+17,14	7	(4)
Enalapril-ratiopharm	6.652.983,50	-3,52	8	(7)
Thyronajod	6.573.700,00	+9,38	9	(9)
Ramipril AbZ	6.209.760,00	+131,41	10	(27)
Metformin-ratiopharm	5.561.740,50	+25,47	11	(14)
Herz ASS/ASS-TAH -ratiopharm	5.088.850,00	+13,15	12	(13)
Atacand	4.633.272,00	+20,91	14	(17)
Allopurinol-ratiopharm	4.348.167,50	+6,97	15	(16)
Pantozol	4.136.021,66	-21,00	16	(10)
Bisoprolol-ratiopharm	3.948.635,00	-23,42	17	(11)
MetoHEXAL	3.923.357,18	+14,47	18	(19)
Furosemid-ratiopharm	3.885.277,25	+14,34	19	(20)
Lisinopril-ratiopharm	3.834.867,50	+23,28	20	(22)

**Tab. 21 Anzahl verordneter Packungen nach Packungsgrößen in den Jahren 2008 und 2009 der GEK (Anzahl Präparate mit Normgröße 2008: 47.698 und 2009: 48.418)**

Packungsgröße	2008 (Anteil in %)		2009 (Anteil in %)		Änderung zum Vorjahr in %
N1	3.959.747,01	(35,83%)	4.139.883,90	(34,31%)	+4,55
N2	2.811.294,18	(25,44%)	3.006.941,30	(24,92%)	+6,96
N3	4.279.492,93	(38,73%)	4.918.769,72	(40,77%)	+14,94
Gesamt	11.050.534,12		12.065.594,92		+9,19

**Tab. 22 Führende Arzneimittel der BARMER im Jahr 2009 (Top 20) nach Anzahl der verordneten DDD**

Präparate-Kurzname	verordnete DDD	Änderung zum Vorjahr in %	Rang 2009	(2008)
Elmex Gelee	115.383.780,37	-0,85	1	(1)
Ramipril HEXAL	94.521.980,92	+9,77	2	(2)
SimvaHEXAL	56.025.250,66	+16,69	3	(5)
Amlodipin HEXAL	52.858.307,91	+40,10	4	(7)
Omep	49.929.534,00	-5,72	5	(3)
Euthyrox	47.890.579,81	-6,90	6	(4)
MetoHEXAL	46.721.522,75	+5,57	7	(6)
Ramipril beta	46.721.330,00	+47,11	8	(10)
Ramipril AL	41.848.210,00	+76,48	9	(14)
Atacand	33.956.965,00	+13,82	10	(11)
L-Thyrox HEXAL	31.148.954,44	+6,38	11	(12)
EnaHEXAL	30.007.220,35	-9,57	12	(9)
Thyronajod	27.640.300,00	-0,15	13	(13)
BisoHEXAL	27.027.703,75	+34,78	14	(21)
L-Thyroxin Henning	24.416.539,67	+20,01	15	(20)
Torasemid HEXAL	23.861.921,75	+9,28	16	(18)
Marcumar	22.721.290,00	+1,03	17	(17)
Carmen	22.596.508,00	-1,20	18	(16)
ASS 100 HEXAL	22.418.900,00	+7,93	19	(19)
HCT HEXAL	22.144.740,00	-5,25	20	(15)

**Tab. 23 Anzahl verordneter Packungen nach Packungsgrößen in den Jahren 2008 und 2009 der BARMER (Anzahl Präparate mit Normgröße 2008: 51.287 und 2009: 51.999)**

Packungsgröße	2008 (Anteil in %)	2009 (Anteil in %)	Änderung zum Vorjahr in %
N1	17.905.971 (28,11%)	17.474.706 (27,17%)	-2,41
N2	16.072.905 (25,24%)	15.841.515 (24,63%)	-1,44
N3	29.711.640 (46,65%)	31.003.312 (48,20%)	+4,35
Gesamt	63.690.516	64.319.533	+0,99

**Tab. 24** Verordnungen für anti-neoplastische Substanzen bei Prostatakarzinom-Patienten, verordnete Dosis (DDD) und Kosten für Originalpräparate und Generika, absteigend sortiert nach Bruttopreis für alle Verordnungen in 2008. Die für die Therapie des Prostatakarzinoms zugelassenen Therapeutika sind fett dargestellt. Andere Indikationen als ein Prostatakarzinom mögen im Einzelfall vorliegen.

Rang	Wirkstoff	ATC	Original O/ Generikum G	Anzahl Versicherte	Anzahl Verord- nungen	DDD	Bruttopreis alle Verordnungen in €	Kosten pro Patient in €	Kosten pro Verordnung €
1	<b>Docetaxel</b>	<b>L01CD02</b>	<b>O</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>173</b>	<b>276.789</b>	<b>138.394,40</b>	<b>55.357,76</b>
2	Imatinib	L01XE01	O	6	35	1.656	262.583	43.763,91	7.502,38
3	Bevacizumab	L01XC07	O	1	44	584	177.636	177.635,76	4.037,18
4	Gefitinib	L01XC02	O	2	9	63	86.764	43.382,01	9.640,45
5	Mistelkraut	L01CP01	O	129	457	25.129	73.583	570,41	161,01
6	Sunitinib	L01XE04	O	4	11	304	62.008	15.501,96	5.637,07
7	Mitomycin	L01DC03	G	36	68	8.677	44.672	1.240,89	656,94
8	<b>Estramustin</b>	<b>L01XX11</b>	<b>G</b>	<b>49</b>	<b>130</b>	<b>5.373</b>	<b>39.709</b>	<b>810,39</b>	<b>305,46</b>
9	Erlotinib	L01XE03	O	4	14	396	33.373	8.343,28	2.383,79
10	Clofarabin	L01BC06	O	12	44	906	29.449	2.454,06	669,29
11	Sorafenib	L01XE05	O	2	6	168	26.901	13.450,32	4.483,44
12	Anagrelid	L01XX35	O	2	11	325	9.661	4.830,64	878,30
13	Cetuximab	L01XC06	O	1	4	31	4.800	4.799,96	1.199,99
14	Trofosamid	L01AA07	O	2	5	117	3.579	1.789,48	715,79
15	Gemtuzumab	L01XX05	O	6	19	543	3.568	594,61	187,77
16	Etoposid	L01CB01	O	3	5	130	3.466	1.155,46	693,28
17	Gemtuzumab	L01XX05	G	4	13	429	3.244	811,02	249,54
18	Ralitrexed	L01BB02	O	1	16	242	3.150	3.150,18	196,89
19	Doxorubicin	L01DB01	G	2	5	17	2.343	1.171,57	468,63
20	Chlorambucil	L01AA02	O	2	8	488	1.320	659,98	165,00

**Tab. 24 Fortsetzung**

Rang	Wirkstoff	ATC	Original O/ Generikum G	Anzahl Versicherte	Anzahl Verord- nungen	DDD	Bruttopreis alle Verordnungen in €	Kosten pro Patient in €	Kosten pro Verordnung €
21	Epirubicin	L01DB03	G	1	3	36	1.065	1.065,19	355,06
22	<b>Estramustin</b>	<b>L01XX11</b>	<b>O</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>76</b>	<b>987</b>	<b>246,84</b>	<b>197,47</b>
23	Methotrexat	L01BA01	G	3	4	40	452	150,57	112,93
24	Vinorelbin	L01CA04	O	1	1	4	391	390,56	390,56
25	Meiphalan	L01AA03	O	3	5	300	365	121,73	73,04
26	Cyclophosphamid	L01AA01	O	1	2	80	98	98,36	49,18
27	Vincristin	L01CA02	G	2	3	8	72	36,24	24,16
28	Busulfan	L01AB01	O	1	2	40	60	59,52	29,76
	Summe	L01		269*	934	46.334	1.152.089	4.282,86	1.233,50

\* weniger Personen als in der Summe, da teilweise Einsatz mehrerer Arzneimittel bei einem Patienten

## 7 Literaturverzeichnis

- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2008). Stellenwert von Antidepressiva in der Depressionsbehandlung. [www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20080417.pdf](http://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20080417.pdf) (letzter Zugriff: 07.05.2010).
- Anderson IM (2000). Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 58 (1): 19-36.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD, PLCO Project Team (2009). Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 360: 1310-9.
- apotheker adhoc (2010a): Zyto-Apotheker im Rabatt-Dilemma. [www.apotheker-adhoc.de/Nachrichten/Apothekenpraxis/9665.html](http://www.apotheker-adhoc.de/Nachrichten/Apothekenpraxis/9665.html) (letzter Zugriff: 01.05.2010).
- apotheker adhoc (2010b): Vergabekammer: Zyto-Ausschreibung ist rechtmäßig. [www.apotheker-adhoc.de/Nachrichten/Politik/10388.html](http://www.apotheker-adhoc.de/Nachrichten/Politik/10388.html) (letzter Zugriff: 01.05.2010).
- apotheker adhoc (2010c): Zyto-Abrechnung wird überprüft. [www.apotheker-adhoc.de/Nachrichten/Politik/10028.html](http://www.apotheker-adhoc.de/Nachrichten/Politik/10028.html) (letzter Zugriff: 01.05.2010).
- apotheker adhoc (2010d): Zyto-Apotheken sehen Hilfstaxe kritisch [www.apotheker-adhoc.de/Nachrichten/Apothekenpraxis/9660.html](http://www.apotheker-adhoc.de/Nachrichten/Apothekenpraxis/9660.html) (letzter Zugriff: 01.05.2010).
- apotheker adhoc (2010e): Die Holmsland-Affäre. [www.apotheker-adhoc.de/Nachrichten/Panorama/9662.html](http://www.apotheker-adhoc.de/Nachrichten/Panorama/9662.html) (letzter Zugriff: 01.05.2010).
- apotheker adhoc (2010f): Zyto-Rezepturen als Auftragsgeschäft. [www.apotheker-adhoc.de/Nachrichten/Markt/9711.html](http://www.apotheker-adhoc.de/Nachrichten/Markt/9711.html) (letzter Zugriff: 01.05.2010).
- arznei-telegramm (2005). Antidepressiva: Lebensgefährliche Plazebos? a-t 36: 45.
- arznei-telegramm (2006). Natalizumab (Tysabri) bei MS – Zurück in die klinische Erprobung a-t 37: 69-71
- BAK – Bundesapothekerkammer (2008). Kommentar zur Leitlinie. Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia mit toxischem Potenzial. Stand der Revision: 25.11.2008. [www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische\\_Hilfen/Handlungsanweisungen/Parenteraliaherstellung/LL\\_Parenteralia\\_mit\\_tox\\_pot\\_Kommentar.pdf](http://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische_Hilfen/Handlungsanweisungen/Parenteraliaherstellung/LL_Parenteralia_mit_tox_pot_Kommentar.pdf) (letzter Zugriff: 01.05.2010).
- Banks E, Canfell K (2009). Invited Commentary: Hormone therapy risks and benefits – The Women's Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 170 (1): 24-8.

- Barbui C, Hotopf M (2001). Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* (178): 129-144.
- Barry MJ (2009). Screening for prostate cancer – the controversy that refuses to die. *N Engl J Med* 360: 1351-4.
- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ (2002). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 3 (1): 5-43.
- Bausch, Jürgen (2007), Teure Tyrosinkinasehemmer mit systemsprengender Wirkung. *AVP* 34 (4) 94-96.
- Bencic W, Fischer P, Kastner K (2007). Gender- und soziale Ungleichheit bei der Versorgung mit Antidepressiva. In: Weidenholzer J (Hrsg.). *Gesundheits-wissenschaften-Dokumente* (13). [www.oegkk.at/mediaDB/620617\\_Dokument%2013%20und%20Deckblatt.pdf](http://www.oegkk.at/mediaDB/620617_Dokument%2013%20und%20Deckblatt.pdf) (letzter Zugriff: 07.05.2010).
- Beral V, Collaborators MWS (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362 (9382): 419-27.
- Berghöfer A, Adli M, Bauer M (2005). Antidepressiva – Übersicht für die klinische Praxis. In: Bauer M, Berghöfer A, Adli M (Hrsg.). *Akute und therapieresistente Depressionen*. Heidelberg: Springer: 591-604.
- Bestul MB, McCollum M, Hansen LB, Saseen JJ (2004). Impact of the women's health initiative trial results on hormone replacement therapy. *Pharmacotherapy* 24 (4): 495-9.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2007). Desmopressin Nasenspray und das Risiko von Hyponatriämie und Wasserintoxikation; Streichung der Indikation primäre Enuresis nocturna (PNE) [www.bfarm.de/nn\\_424276/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/desmopressin.html\\_\\_nnn=true](http://www.bfarm.de/nn_424276/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/desmopressin.html__nnn=true) (letzter Zugriff 17.07.2007).
- BGW – Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (2008). Zytostatika im Gesundheitsdienst. Informationen zur sicheren Handhabung von Zytostatika. [www.bgw-online.de/internet/generator/Inhalt/OnlinenInhalt/Medientypen/bgw\\_20themen/M620\\_\\_Zytostatika\\_\\_im\\_\\_Gesundheitsdienst.property=pdfDownload.pdf](http://www.bgw-online.de/internet/generator/Inhalt/OnlinenInhalt/Medientypen/bgw_20themen/M620__Zytostatika__im__Gesundheitsdienst.property=pdfDownload.pdf) (letzter Zugriff: 01.05.2010).
- BMG – Bundesministerium für Gesundheit (2010). KM 6, Versicherte nach dem Alter und KV-Bezirken 2009. [www.bmg.bund.de/cln\\_169/nn\\_1193064/SharedDocs/Downloads/DE/Statistiken/Gesetzliche-Krankenversicherung/Mitglieder-und-Versicherte/2009-km6-pdf.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/2009-km6-pdf.pdf](http://www.bmg.bund.de/cln_169/nn_1193064/SharedDocs/Downloads/DE/Statistiken/Gesetzliche-Krankenversicherung/Mitglieder-und-Versicherte/2009-km6-pdf.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/2009-km6-pdf.pdf) (letzter Zugriff: 18.05.2010).

- BMGS – Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (2004). GKV-Versicherte nach Alter und Wohnort. GKV-Statistik KM6 zum 1. Juli 2004.
- Bower WF, Moore KH, Shepherd RB, Adams RD (1996). The epidemiology of childhood enuresis in Australia. *Br J Urol*, 78 (4): 602-6.
- Breslau ES, Davis WW, Doner L, Eisner EJ, Goodman NR, Meissner HI, Rimer BK, Rossouw JE (2003). The hormone therapy dilemma: women respond. *J Am Med Womens Assoc* 58 (1): 33-43.
- Breslow NE, Day NE (1987). *Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies.* IARC Scientific Publication No. 82. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer.
- Butler RJ, Golding J, Heron J, ALSPAC Study Team (2005). Nocturnal enuresis: a survey of parental coping strategies at 7 1/2 years. *Child Care Health Dev* 31 (6): 659-67.
- Butler RJ, Heron J (2008). The prevalence of infrequent bedwetting and nocturnal enuresis in childhood. A large British cohort. *Scand J Urol Nephrol* 42 (3): 257-64.
- Caldwell PH, Edgar D, Hodson E, Craig JC (2005). Bedwetting and toileting problems in children. *Med J Aust* 182 (4): 190-5.
- Casetta I, Iuliano G, Filippini G (2009). Azathioprine for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80 (2): 131-2.
- CDU, CSU, FDP (2009). Wachstum. Bildung. Zusammenhalt. Der Koalitionsvertrag zwischen CDU, CSU und FDP. [www.cdu.de/doc/pdfc/091026-koalitionsvertrag-cducusu-fdp.pdf](http://www.cdu.de/doc/pdfc/091026-koalitionsvertrag-cducusu-fdp.pdf) (letzter Zugriff: 06.05.10).
- CEPS - Comité économique des produits de santé (2003). Accord cadre entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament pour la période 2003-2006. [www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/accord\\_med/contenu.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/accord_med/contenu.htm) (letzter Zugriff: 06.05.10).
- Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, Aragaki AK, Okene JK, Lane DS, Sarto GE, Rajkovic A, Schenken R, Hendrix SL, Ravdin PM, Rohan TE, Yasmeeen S, Anderson G (2009). **Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women.** *N Engl J Med* 360 (6): 573-87.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C (2009). **Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis.** *Lancet* (373): 746-758.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343 (20): 1430-8.

- de Graaf R, Bijl RV, Smit F, Vollebergh WA, Spijker J (2002). Risk factors for 12-month comorbidity of mood, anxiety, and substance use disorders: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Am J Psychiatry* 159 (4): 620-629.
- de Jong-van den Berg LTW, Faber A, van den Berg PB (2006). HRT use in 2001 and 2004 in The Netherlands – a world of difference. *Maturitas* 54 (2): 193-7.
- DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, Lopez OL, Burke G, Carlson MC, Fried LP, Kuller LH, Robbins JA, Tracy RP, Woolard NF, Dunn L, Snitz BE, Nahin RL, Furberg CD (2008). Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 300: 2253-2262
- destatis – Statistisches Bundesamt (2009). 12. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. [www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/\(letztter Zugriff: 17.05.2010\)](http://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/(letztter%20Zugriff:17.05.2010)).
- Dettling HU (2009). Arbeitspapier Zytostatika im Regierungsentwurf zur 15. AMG-Novelle Gesetzentwurf der Bundesregierung, Entwurf eines Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, BR-Drs. 171/09 vom 20.02.09. [www.megapharm.de/090320\\_15-AMG-Novelle\\_Dettling.pdf](http://www.megapharm.de/090320_15-AMG-Novelle_Dettling.pdf) (letztter Zugriff: 01.05.2010).
- DGKJPP – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie u.a. (Hrsg.) (2007). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kinder- und Jugendalter (3. überarbeitete Auflage). Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
- DGOP – Deutsche Gesellschaft für onkologische Pharmazie (2010): Krebspatienten brauchen Sicherheit! Der niedrigste Preis ist die teuerste Lösung. [www.dgop.org/download/resolution\\_nzw\\_300110\\_unterschrift.pdf](http://www.dgop.org/download/resolution_nzw_300110_unterschrift.pdf) [www.webcitation.org/5pPX1Px65](http://www.webcitation.org/5pPX1Px65) (letztter Zugriff: 01.05.2010).
- DGPPN – Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (2009). S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression. [www.depression.versorgungsleitlinien.de](http://www.depression.versorgungsleitlinien.de). (letztter Zugriff: 07.05.2010).
- DGU – Deutsche Gesellschaft für Urologie (2009). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. [www.aezq.de/edocs/pdf/info/s3-leitlinie-prostatakarzinom](http://www.aezq.de/edocs/pdf/info/s3-leitlinie-prostatakarzinom) (letztter Zugriff: 10.05.2010).
- Diener H, Putzki N, Ackermann H (2008). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: 237 Tabellen. Stuttgart: Georg Thieme.
- Djernes JK (2006). Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand* 113 (5): 372-387.

- Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M (2002). **Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)**. *Lancet* 359 (9316): 1453-60.
- EKN – Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (2009). Jahresbericht 2005 [www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/dateien/jahresberichte/jb2005/html/index\\_c61.html](http://www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/dateien/jahresberichte/jb2005/html/index_c61.html) (letzter Zugriff: 10.05.2010).
- Engel J, Schmidt M, Hölzel D (1998). Prävention in der Onkologie. *Onkologe* 4: 689–97. [www.springerlink.com/content/8h7l4blxu09q92ha/fulltext.pdf](http://www.springerlink.com/content/8h7l4blxu09q92ha/fulltext.pdf) (letzter Zugriff: 10.05.2010).
- Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V (2007). Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 254 (12): 1723-8.
- Ettinger B, Grady D, Tosteson ANA, Pressman A, Macer JL (2003). Effect of the Women's Health Initiative on women's decisions to discontinue postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 102 (6): 1225-32.
- Faber A, Bouvy ML, Loskamp L, van den Berg PB, Egberts TCG, de Jong-van den Berg LTW (2005). Dramatic change in prescribing of hormone replacement therapy in The Netherlands after publication of the Million Women Study: a follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 60 (6): 641-7.
- Fasbender P, Kolmel HW (2008). Incidence of multiple sclerosis in the urban area of Erfurt, Thuringia, Germany. *Neuroepidemiology* 30 (3): 147-51.
- Fava M (2000). Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 61 (Suppl 11): 37-41.
- Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, Rice GPA (2003). Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 361 (9357): 545-52.
- Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Zettl UK, Rieckmann P (2008). **Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006**. *Dtsch Arztebl Int* 105 (7): 113-9.
- Flesch-Janys D, Slanger T, Mutschelknauss E, Kropp S, Obi N, Vettorazzi E, Braendle W, Bastert G, Hentschel S, Berger J, Chang-Claude J (2008). Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 123 (4): 933-41.

- Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, Fawcett J (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 303 (1): 47-53.
- Fricke U, Klaus W (2010). Neue Arzneimittel. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- Fricke U, Günther J, Zawinell A (2010). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand 4/2010. Berlin: WlDO.
- Fritze J (2009). Psychopharmaka-Verordnungen: Ergebnisse und Kommentare zum Arzneiverordnungs-Report 2008. *Psychopharmakotherapie* 16 (3): 121-133.
- Fritze J, Aldenhoff J, Bergmann F, Maier W, Möller HJ für die DGPPN und AGNP (2005). Antidepressiva: Lebensgefährliche Placebos? *Arznei-Telegramm: fahrlässiges Journal. Psychoneuro* (31): 480-484.
- Fryers T, Melzer D, Jenkins R (2003). Social inequalities and the common mental disorders: a systematic review of the evidence. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 38 (5): 229-237.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2008). Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. Stand: 19.06.2009. [www.g-ba.de/downloads/83-691-3/AM-RL-IV-Therapie-2009-06-19.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/83-691-3/AM-RL-IV-Therapie-2009-06-19.pdf) (letzter Zugriff: 20.01.2010).
- GBE – Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2010). [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) Durchschnittliche Lebenserwartung. OECD Health Data (letzter Zugriff: 10.05.2010).
- Geiger-Gritsch S (2008). Horizon Scanning in Oncology. Concept Development for the Preparation of a Horizon Scanning System in Austria. **Ludwig Boltzmann Institut Health Technology Assessment**. HTA-Projektbericht Nr. 14 [eprints.hta.lbg.ac.at/798/1/HTA\\_Projektbericht\\_Nr14.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/798/1/HTA_Projektbericht_Nr14.pdf) (letzter Zugriff 06.05.10).
- GeKid – Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (1997). Krebs in Deutschland. Saarbrücken: Arbeitsgemeinschaft Epidemiologischer Krebsregister.
- GeKid – Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2010). Krebs in Deutschland. Krebs in Deutschland. 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. [www.gekid.de/Doc/KID2010.pdf](http://www.gekid.de/Doc/KID2010.pdf) (letzter Zugriff: 10.05.2010).
- Giersiepen K, Heitmann C, Janhsen K, Lange C (2005). Brustkrebs. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 25. Robert Koch-Institut, Berlin. [www.rki.de/clin\\_160/nn\\_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBE-DownloadsT/brustkrebs,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/brustkrebs.pdf](http://www.rki.de/clin_160/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBE-DownloadsT/brustkrebs,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/brustkrebs.pdf) (letzter Zugriff 12.05.2010).

- Glazener CMA, Evans JHC (2002). Desmopressin for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3. Art. No.: CD002112.
- Glazener CMA, Evans JHC (2004). Simple behavioural and physical interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2. Art. No.: CD003637.
- Glazener CMA, Evans JHC, Peto RE (2003a). Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics). Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4. Art. No.: CD002238.
- Glazener CMA, Evans JHC, Peto RE (2003b). Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3. Art. No.: CD002117.
- Glazener CMA, Evans JHC, Peto RE (2005). Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2. Art. No.: CD002911.
- Grandfils N (2008). Drug price setting and regulation in France, DT no. 16, Paris: Institute de Recherche et Documentation en Economie de la Santé.
- Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, Kerlikowske K (2004). **Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results.** *Ann Intern Med* 140 (3): 184-8.
- Hach I, Rentsch A, Krappweis J, Kirch W (2004). Psychopharmakaverordnungen an älteren Menschen. Ein Vergleich zwischen Patienten aus Alten- und Pflegeheimen, ambulant behandelten Pflegefällen und ambulanten Patienten ohne Pflegebedarf. *Z Gerontol Geriatr* 37 (3): 214-220.
- Hanefeld F (2008). Multiple Sklerose im Kindesalter (Kurzfassung). Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie. [www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/022-014.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/022-014.htm) (letzter Zugriff: 16.04.2010).
- Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS (2005). **Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder.** *Ann Intern Med* 143 (6): 415-426.
- Hawton K, Bergen H, Simkin S, Cooper J, Waters K, Gunnell D, Kapur N (2010). Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *Br J Psychiatry* (196): 354-358.
- Heesen C, Kasper J, Segal J, Kopke S, Mühlhauser I (2004). Decisional role preferences, risk knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 10 (6): 643-50.

- Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, Schmid HP, Zattoni F, European Association of Urology (2009). EAU guidelines on prostate cancer. [www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Full/Prostate\\_Cancer.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf) (letzter Zugriff: 16.04.2010).
- Heitmann C, Janhsen K, Glaeske G (2007). Der Einfluss publizierter Studien und Stellungnahmen auf die Verordnung der peri- und postmenopausalen Hormontherapie. *Gesundheitswesen* 69 (7): 379-84.
- Hoebeke P (2006). Twenty years of urotherapy in children: what have we learned? *Eur Urol* 49: 426-8.
- Hoffmann F (2007). Die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Enuresis. In: Deitermann B, Kemper C, Glaeske G (Hrsg.): GEK-Heil- und Hilfsmittelreport 2007. St. Augustin: Asgard, 129-153.
- Hoffmann F, Glaeske G, Pfannkuche MS (2008a). Korrekte Erfassung von Arzneimittelroutinedaten bei Betäubungsmittelrezepten und Muster 16 im Jahr 2006. *GMS Med Inform Biom Epidemiol* 4 (2): Doc07.
- Hoffmann F, Jung TI, Felsenberg D, Glaeske G (2008b). **Pattern of intravenous bisphosphonate use in outpatient care in Germany.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17 (9): 896-903.
- Hoffmann F, Windt R, Glaeske G (2009). Sparen, koste es, was es wolle: Rabattverträge aus Sicht der Krankenkassen. *Die Krankenkassen* 61 (02-03): 35-38.
- IMS (2009). DPM 2009. Frankfurt/Main: im Eigenverlag.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2010). Wie bringe ich mein Kind trocken durch die Nacht? [www.gesundheitsinformation.de/bett-naessen.133.34.de.pdf](http://www.gesundheitsinformation.de/bett-naessen.133.34.de.pdf) (letzter Zugriff: 05.04.2010).
- Jacobi F, Höfler M, Meister W, Wittchen HU (2002). Prävalenz, Erkennens- und Verschreibungsverhalten bei depressiven Syndromen. Eine bundesdeutsche Hausarztstudie. *Nervenarzt* 73 (7): 651-658.
- Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, Lieb R (2004). **Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS).** *Psychol Med* 34 (4): 597-611.
- Jemal A, Ward E, Thun MJ (2007). **Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women.** *Breast Cancer Res* 9 (3): R28.

- Kantarci OH, Goris A, Hebrink DD, Heggarty S, Cunningham S, Alloza I, Atkinson EJ, de Andrade M, McMurray CT, Graham CA, Hawkins SA, Billiau A, Dubois B, Weinschenker BG, Vandebroek K (2005). IFNG polymorphisms are associated with gender differences in susceptibility to multiple sclerosis. *Genes Immun* 6 (2): 153-61.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2006). Wirkstoff aktuell. Quetiapin (Seroquel). Ausgabe 05. [http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/8cecf6d4f2593b28c12571e700442bf3/65babecb2cbecc6bc1257248004ed338/\\$FILE/KBV\\_Quetiapin\\_Seroquel\\_061115.pdf](http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/8cecf6d4f2593b28c12571e700442bf3/65babecb2cbecc6bc1257248004ed338/$FILE/KBV_Quetiapin_Seroquel_061115.pdf) (letzter Zugriff: 17.05.2010).
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2007). Wirkstoff aktuell. Pregabalin (Lyrica). Ausgabe 02. <http://daris.kbv.de/daris/doccontent.dll?LibraryName=EXTDARIS^DMSSLAV E&SystemType=2&LogonId=5af94e9fae5a98c1703e62b5780cb16e&DocId=003753899&Page=1> (letzter Zugriff: 17.05.2010).
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwiderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FLJ, Sijbrands EJJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E (2008). Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 358 (14): 1431-1443.
- Katalinic A, Lemmer A, Zawinell A, Rawal R & Waldmann A (2009). Trends in hormone therapy and breast cancer incidence – results from the German Network of Cancer Registries. *Pathobiology* 76 (2): 90-7.
- Kay GG, Ebinger U (2008). Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract* 62 (11): 1792-800.
- Kerlikowske K, Miglioretti DL, Buist DSM, Walker R, Carney PA (2007). Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *J Natl Cancer Inst* 99 (17): 1335-9.
- KgKS – Konsensusgruppe Kontinenzschulung (Hrsg.) (2010). Kontinenzschulung im Kindes- und Jugendalter – Manual für die standardisierte Diagnostik, Therapie und Schulung bei Kindern und Jugendlichen mit funktioneller Harninkontinenz. Lengerich: Pabst.
- Khan A, Detke M, Khan SR, Mallinckrodt C (2003). Placebo response and antidepressant clinical trial outcome. *J Nerv Ment Dis* 191 (4): 211-218.
- Kirsch I (2009). Antidepressants and the placebo response. *Epidemiol Psychiatr Soc* 18 (4): 318-322.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 5 (2): e45.

- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E (2006). **Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany.** *Eur J Health Econ* 7 Suppl 2: S34-44.
- Kohlpharma (2009). Unveröffentlichte Mitteilung.
- Köpke S, Heesen C, Kasper J, Mühlhauser I (2004). Steroid treatment for relapses in multiple sclerosis – **the evidence urges shared decision-making.** *Acta Neurol Scand* 110 (1): 1-5.
- Lange-Asschenfeldt C (2010). Psychopharmakotherapie bei kardialen Erkrankungen. *J Kardi-ol* 17 (Pre-Publishing Online): 1-6.
- Laux G (2003a). Depressive Episode und rezidivierende depressive Störung. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg.). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Laux G (2003b). Pharmakoökonomie von Antidepressiva und Antipsychotika. *Psychiat Prax* (20): S90-S93.
- Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C (2005). St John's wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* (186): 99-107.
- Majic T, Pluta JP, Mell T, Aichberger MC, Treusch Y, Gutzmann H, Heinz A, Rapp MA (2010). Pharmakotherapie von neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenz. *Dtsch Arztebl Int* 107 (18): 320-327.
- Manger B, Michels H, Nüsslein HG, Schneider M, Sieper J und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh (2007). Neufassung der Empfehlungen der Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 66 :72-75.
- Mann JJ (2005). The medical management of depression. *N Engl J Med* 353 (17): 1819-1834.
- Marschall-Kehrel D, Harms TW, Enuresis Algorithm of Marschall Survey Group (2009). Structured desmopressin withdrawal improves response and treatment outcome for monosymptomatic enuretic children. *J Urol* 182 (4 Suppl): 2022-6.
- Munari L, Lovati R, Boiko A (2004). Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD004678.
- Murphy K, Packer C, Stevens A, Simpson S (2007). Effective early warning systems for new and emerging health technologies: developing an evaluation framework and an assessment of current system. *International Journal of Health Technology Assessment in Health Care* 23 (3): 324-330.

- Mutschler E, Schaible H, Vaupel P, Thews G (2007). Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen: 140 Tabellen. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Nevéus T, Eggert P, Evans J, Macedo Jr A, Rittig S, Tekgül S, Vande Walle J, Yeung CK, Robson L (2009). Evaluation and treatment of monosymptomatic enuresis – a standardisation document from the International Children's Continence Society (ICCS). [www.i-c-c-s.org/images/files/slides\\_to\\_iccs\\_document\\_on\\_mne.ppt](http://www.i-c-c-s.org/images/files/slides_to_iccs_document_on_mne.ppt) (letzter Zugriff: 06.04.2010).
- Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, Jørgensen TM, Rittig S, Walle JV, Yeung CK, Djurhuus JC (2006). The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 176 (1): 314-24.
- NICE, National Collaborating Centre for Cancer (2008). **Prostate cancer: diagnosis and treatment. Full guideline C58.** [www.nice.org.uk/nicemedia/live/11924/39687/39687.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11924/39687/39687.pdf) (letzter Zugriff: 16.04.2010).
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG (2000). Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343 (13): 938-52.
- Ornstein S, Stuart G, Jenkins R (2000). Depression diagnoses and antidepressant use in primary care practices: a study from the Practice Partner Research Network (PPRNet). *J Fam Pract* 49 (1): 68-72.
- Paediatric Society of New Zealand (2005). Best Practice evidence based guideline Nocturnal enuresis "bedwetting". [www.nzgg.org.nz/guidelines/0111/Enuresisendorsement.pdf](http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0111/Enuresisendorsement.pdf) (letzter Zugriff: 05.04.2010).
- Perleth M (2003). Evidenz-basierte Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen – Konzepte, Methoden des systematischen Bewertung medizinischer Technologien in Deutschland. Berlin: Verlag für Wissenschaft und Kultur.
- Pitzer M (2010). Die Behandlung der Enuresis – der aktuelle Stand. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 37 (2): 28-30.
- Prescire International (2008). Natalizumab – Multiple sclerosis: risky market approval. 17 (93): 7-10.
- Prescott JD, Factor S, Pill M, Levi GW (2007). Descriptive analysis of the direct medical costs of multiple sclerosis in 2004 using administrative claims in a large nationwide database. *J Manag Care Pharm* 13 (1): 44-52.
- proGenerika (2010). Blaupause für Neuordnung des generikafähigen Marktes. Newsletter Profil progenerika 1 :1-2.

- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (2000). Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 355 (9214): 1491-8
- Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, Milanov I (2006). The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 13 (7): 700-22.
- Puolakka K, Kautiainen H, Pekurinen M, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M, Arkela-Kautiainen M, Luukkainen R, Leirisalo-Repo M (2006). Monetary value of lost productivity over a five year follow up in early rheumatoid arthritis estimated on the basis of official register data on patients' sickness absence and gross income: experience from the Fin-RACCo trial. *Ann Rheum Dis* 65: 899-904.
- Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA (2007). The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 356 (16): 1670-4.
- Rieckmann P (2006). Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Der Nervenarzt* 77 (12): 1506-1518.
- RKI – Robert Koch-Institut (2010a). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin. [www.rki.de/clin\\_160/nn\\_205770/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Krebspraevalenz.pdf](http://www.rki.de/clin_160/nn_205770/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Krebspraevalenz.pdf) (letzter Zugriff 12.05.2010)
- RKI – Robert Koch-Institut (2010b). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland [www.rki.de/clin\\_151/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/krebs\\_\\_node.html?\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/clin_151/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/krebs__node.html?__nnn=true) (letzter Zugriff 16.04.2010).
- Robson WL (2009). Clinical practice. Evaluation and management of enuresis. *N Engl J Med* 360 (14): 1429-36.
- Rojas JL, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E (2010). Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD006643.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SAA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288 (3): 321-33.
- Rowe BH, Keller JL, Oxman AD (1992). Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 10: 301-310.

- Ruggieri M, Avolio C, Livrea P, Trojano M (2007). Glatiramer acetate in multiple sclerosis: a review. *CNS Drug Rev* 13 (2): 178-91.
- Rupprecht R, Baghai TC, Möller HJ (2004). Neuentwicklungen in der Pharmakotherapie der Depression. *Nervenarzt* (75): 273-280.
- Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD (1993). The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 150: 379-85.
- Samsel W, Böcking A (2006). Prognostische und therapeutische Bedeutung der DNA-Zytophotometrie beim Prostatakarzinom. *St. Augustin: Asgard*.
- Scheibler F, Scheike IM, Dintsios C (2008). Patientenpartizipation bei Festlegung und Gewichtung von Behandlungszielen – Status quo und Entwicklungspotenziale. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 102 (6): 373-7.
- Schickanz C, Glaeske G, Jahnson K (2009). Antidepressivatherapie und Komorbidität bei Depression. In: Glaeske G, Schickanz C, Jahnson K (Hrsg.). *GEK-Arzneimittel-Report 2009: Auswertungsergebnisse der GEK-Arzneimitteldaten aus den Jahren 2007 bis 2008. Asgard: St. Augustin: 136-148*.
- Scholz H, Kuschinsky G, Böger RH (2005). Taschenbuch der Arzneibehandlung: angewandte Pharmakologie. Berlin: Springer.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttä L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators (2009). **Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study.** *N Engl J Med* 360: 1320-8.
- Schwabe U (2009). Neue Arzneimittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.)(2009). *Arzneiverordnungs-Report 2009*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. S. 45
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2006). *Arzneiverordnungs-Report 2005*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2009). *Arzneiverordnungs-Report 2009*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- SEER (2010). Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program: SEER Stat Fact Sheets: Prostate. [www.seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html](http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html) (letzter Zugriff: 10.05.2010).
- Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK, Elias WG, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Rieckmann P (2009). Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol* 256 (11): 1932-5.

- Sureshkumar P, Bower W, Craig JC, Knight JF (2003). Treatment of daytime urinary incontinence in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Urol* 170 (1): 196-200.
- TA 1 (2009): Technische Anlage 1 zur Vereinbarung über die Übermittlung von Daten im Rahmen der Arzneimittelabrechnung gemäß § 300 SGB V. Version 015, Stand der Technischen Anlage: 09.09.2009, [www.gkv-datenaustausch.de/upload/TA1\\_015\\_20091013\\_7731.pdf](http://www.gkv-datenaustausch.de/upload/TA1_015_20091013_7731.pdf) [www.webcitation.org/5pP3tbMn0](http://www.webcitation.org/5pP3tbMn0) (letzter Zugriff: 01.05.2010).
- Thumfart J, Roehr CC, Kapelari K, Querfeld U, Eggert P, Müller D (2005). **Desmopressin** associated symptomatic hyponatremic hypervolemia in children. Are there predictive factors? *J Urol* 174 (1) 294-8.
- Van Ganse E, Chamba G, Bruet G, Becquart V, Stamm C (2007). Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information [www.ppri.oebig.at/downloads/ results/france\\_ppri\\_2007.pdf](http://www.ppri.oebig.at/downloads/results/france_ppri_2007.pdf) (letzter Zugriff: 05.05.10).
- Verkooijen HM, Bouchardy C, Vinh-Hung V, Rapiti E & Hartman M (2009). The incidence of breast cancer and changes in the use of hormone replacement therapy: a review of the evidence. *Maturitas* 64 (2): 80-5.
- vfa – Die forschenden Pharma-Unternehmen (2010). Entwicklung des GKV-Arzneittelmarktes 2009 [www.vfa.de/de/wirtschaft/marktentwicklung/arch-markte-entwicklung/entwicklung-gkv-arzneittelmarkt-2009.html](http://www.vfa.de/de/wirtschaft/marktentwicklung/arch-markte-entwicklung/entwicklung-gkv-arzneittelmarkt-2009.html) (letzter Zugriff: 06.05.10).
- WHO (2001). The World health report 2001. Mental health: new understanding, new hope. Geneva: WHO. [www.who.int/whr/2001/en/whr01\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf) (letzter Zugriff: 18.05.2010).
- WHO (2009). ATC/DDD Index 2010. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (letzter Zugriff: 18.05.2010).
- Winqvist E, Waldron T, Berry S, Ernst DS, Hotte S, Lukka H (2006). Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. *BMC Cancer* 6 (1): 112.
- Wittchen HU, Pittrow D (2002). Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Hum Psychopharmacol* 17 (Suppl 1): S1-11.

- Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, Curfman B, Miszkiel K, Mueller-Lenke N, Sanchez E, Barkhof F, Radue E, Jager HR, Clifford DB (2006). Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 354 (9): 924-33.
- Zentner A, Velasco-Garrido M, Busse R (2005). **Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte.** Eine internationale Bestandsaufnahme zur Arzneimittel-evaluation. HTA-Bericht 13: 45 [www.portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta122\\_bericht\\_de.pdf](http://www.portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta122_bericht_de.pdf) (letzter Zugriff: 05.05.10).

## Die Projektmitarbeiter

### Prof. Dr. Gerd Glaeske

\*1945

Studium der Pharmazie in Aachen und Hamburg, dort auch Promotion zum Dr. rer. nat., Prüfungsfächer Pharmazeutische Chemie, Pharmakologie und Wissenschaftstheorie. Ab 1981 wissenschaftlicher Mitarbeiter im Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS), dort ab 1985 Leiter der Abteilung Arzneimittel epidemiologie, Projektleitung einer Arzneimittelbewertungsstudie (Bewertender Arzneimittelindex, hrsg. von E. Greiser). Ab 1988 Leiter von Pharmakologischen Beratungsdiensten in Krankenkassen, Leiter der Abteilung Verbandspolitik beim Verband der Angestellten Krankenkassen (VdAK), später der Abteilung für medizinisch-wissenschaftliche Grundsatzfragen, zuletzt bei der BARMER Ersatzkasse.

Ab Dezember 1999 Professor für Arzneimittelversorgungsforschung am Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen. Seit 2007 Co-Leiter der Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung am Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen.

Seit 2003 Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen ([www.svr-gesundheit.de](http://www.svr-gesundheit.de)) (nach dem 30.09.2009 noch nicht wieder berufen), im wissenschaftlichen Beirat der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und Mitglied in der BTM-Kommission des BfArM. Mitglied der Drug-Utilization-Research-Group der WHO, seit 2005 nach vierjähriger Tätigkeit als 1. Vorsitzender der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel epidemiologie (GAA) nun Berater des Vorstands, seit Mai 2006 Mitglied im geschäftsführenden Vorstand des Deutschen Netzwerkes Versorgungsforschung (DNVF). Mitglied in diversen medizinischen und epidemiologischen Fachgesellschaften. Ab 2009 vom österreichischen Bundesminister für Gesundheit berufenes Mitglied des Kommission für rationale Arzneimitteltherapie.

Seit 2007 bis zum Rücktritt am 25. März 2008 Mitglied und Vorsitzender im wissenschaftlichen Beirat des BVA zur Erstellung eines Gutachtens zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich.

Autor und Mitautor sowie pharmakologischer Berater von vielen Arzneimittel-Publikationen („Bittere Pillen“, „Handbuch Medikamente“ und „Handbuch Selbstmedikation“ der Stiftung Warentest, Selbstmedikationsratgeber „Arzneimittel ohne Arzt?“ der Arbeitsgemeinschaft der Verbraucherverbände, Ratgeber „Sucht“, „Medikamente für Frauen“ usw.) Autor vieler Einzelveröffentlichungen zur Arzneimittelpolitik und zur Qualität der Arzneimittelversorgung.

## **Dr. Christel Schick Tanz, MPH**

\*1960

Studium der Tiermedizin an der Tierärztlichen Hochschule in Hannover von 1980 bis 1986, dort auch Promotion zum Dr. med. vet. im Jahr 1989. Von 1998 bis 2002 Aufbau-studium der Gesundheitswissenschaften an der Universität Bremen mit dem Schwer-punkt Epidemiologie.

Von 11/2002 bis 3/2004 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Bremer Institut für Präven-tionsforschung und Sozialpolitik (BIPS) in der Abteilung für Sozialmedizin und Arznei-mittlepidemiologie. Seit April 2004 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) in der Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Ver-sorgungsforschung mit dem Schwerpunkt Arzneimittelversorgungsforschung.

## **Angela Fritsch**

\*1958

Studium der Geographie an der Universität Bonn (Abschluss: Dipl. Geograph.). An-schließend Ausbildung zur Organisationsprogrammiererin am Control Data Institut in Dortmund (Abschluss: Organisationsprogrammiererin). Danach Anstellung in verschie-denen Softwarehäusern. Seit März 2005 Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsfors-chung der Universität Bremen.

## **Dr. Cornelia Gerdau-Heitmann, MPH**

\*1965

Ausbildung zur staatlich geprüften Hauswirtschaftsleiterin, Studium der Oecotropholo-gie in Hamburg und Kiel. 2000 Promotion am Institut für experimentelle Toxikologie der Universität Kiel. Von 1998 bis 2001 Studium der Gesundheitswissenschaften an der Universität Bremen. 2001 bis 2004 Mitarbeiterin im Bremer Institut für Präventionsfor-schung und Sozialmedizin (BIPS), Leiterin der AG Public Health Nutrition, im Jahr 2004 als Teilzeitkraft auch im Zentrum für Public Health (ZPH) der Universität Bremen. Seit März 2005 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abtei-lung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung an der Universität Bremen.

## **Dr. med. Klaus Giersiepen, MPH**

\*1954

Studium der Medizin von 1976 bis 1982 (Approbation, Promotion 1985). Von 1987 bis 1988 Studium Public Health (MPH Epidemiology). Weiterbildung in Innerer Medizin und Chirurgie; 1993 Arzt für Arbeitsmedizin. Von 1996 bis 2009 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS), u.a. Leitung des Bremer Krebsregisters. Seit 2009 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung an der Universität Bremen.

## **Dipl. Soz. Friederike Höfel**

\*1964

Studium der Anglistik, Kunst und Philosophie in Berlin und Bremen. Ausbildung zur Wirtschaftsassistentin, Schwerpunkt Fremdsprachen in Bremen. Studium der Soziologie an der Universität Bremen. Seit März 2005 Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

## **Dr. PH Falk Hoffmann, MPH**

\*1979

Ausbildung zum Krankenpfleger in Altenburg (Thüringen). Tätigkeit in der Psychiatrie. 2001 bis 2006 Studium Lehramt Pflegewissenschaft mit natur- und gesundheitswissenschaftlicher Vertiefung an der Universität Bremen (Abschluss: Dipl. Berufspädagoge), bis 2007 Studium Öffentliche Gesundheit/Gesundheitswissenschaften (Schwerpunkt: Epidemiologie) an der Universität Bremen. Seit 2005 Mitarbeiter im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen, seit 2006 Wissenschaftlicher Mitarbeiter, 2008 Promotion.

## **Claudia Kretschmer**

\*1981

Ausbildung zur Pharmazeutisch-Technischen-Assistentin in Bremen. Anschließend Angestellte in einer öffentlichen Apotheke in Bremen. Seit November 2004 Mitarbeiterin der Gmünder ErsatzKasse/BARMER GEK im Bereich der Analyse von Rezeptdaten zur Transparenzsteigerung der Arzneimittelausgaben.

## **Christian Schalauka**

\*1984

Ausbildung zum Vermessungstechniker von 2000 bis 2003. Seit November 2005 Studium an der Hochschule Bremen im Studiengang Digitale Medien, Bachelor of Science. Seit September 2008 studentischer Mitarbeiter am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

## **Dr. Marcel Sieberer**

\*1969

Studium der Humanmedizin von 1991 bis 1997 (Gießen). In 1999 Promotion am Institut für Klinische Pathophysiologie und Experimentelle Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Tätigkeiten als Arzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter u.a. an der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Lübeck und an der Klinik für Psychiatrie des Universitätsklinikums Münster. Seit 2007 wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Hochschule Hannover. Facharzt für Neurologie (seit 2004) und Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie (seit 2009).

## **Daniela Stahn**

\*1972

Ausbildung zur Pharmazeutisch-Technischen-Assistentin in Osnabrück. Anschließend Studium der Pharmazie in Braunschweig. Von 1998 bis 2000 Angestellte in einer öffentlichen Apotheke in Bremen. Seit Januar 2001 Mitarbeiterin der Gmünder ErsatzKasse/BARMER GEK im Bereich der Analyse von Rezeptdaten zur Transparenzsteigerung der Arzneimittelausgaben.

## **Dr. Christian Steuber**

\*1967

Studium der Humanmedizin, Soziologie und Pädagogik in Göttingen, Caen und Lausanne. 2001 Promotion an der Abteilung für medizinische Soziologie der Universität Göttingen. 2006 Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin. Mitarbeiter der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum Links der Weser in Bremen, derzeitige Tätigkeitsschwerpunkte Pädiatrische Gastroenterologie, Nephrologie und Psychosomatik. Führende Mitarbeit am Kontinenzschulungsmanual der KgKS. Dozent in der Fachweiterbildung Urotherapie am Klinikum Links der Weser in Bremen.

## **Melanie Tamminga**

\*1986

Ausbildung zur medizinischen Fachangestellten von 2002 bis 2005. Seit Oktober 2007 Studium der Gesundheitswissenschaften (Public Health) Bachelor of Science, an der Universität Bremen. Mitarbeit von 2007 bis 2009 in einer gynäkologischen Arztpraxis im Bereich Praxismarketingassistenz und Management im Patientenservice und Kommunikation. Seit September 2009 studentische Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

## **Dr. rer. nat. Hans-Jürgen Tiburzy**

\*1956

Studium der Biologie und Promotion an der Ruhr-Universität in Bochum. Seit 1999 Mitarbeiter der BARMER Ersatzkasse/BARMER GEK im Bereich der Analyse von Leistungsdaten mit Schwerpunkt bei den Apothekenabrechnungsdaten.

## **Roland Windt, Apotheker**

\*1979

Studium der Pharmazie in Hamburg von 2000 bis 2004, dort auch Approbation zum Apotheker Ende 2005. Absolvierung des Praktischen Jahres von 2004 bis 2005 in einer öffentlichen Apotheke in Hamburg und in der Pharmazeutischen Industrie im Bereich Galenik in Uetersen. Von Januar 2006 bis Februar 2008 Angestellter in einer öffentlichen Apotheke in Bremen. Seit April 2007 wissenschaftlicher Mitarbeiter im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

**In der BARMER GEK-Edition, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, sind bisher erschienen:**

Band 1: Grobe, T.G., Dörning, H., Schwartz, F.W.: BARMER GEK Arztreport. 2010  
ISBN 978-3-537-44101-0 Euro 14,90