

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 14

Gerd Glaeske
Christel Schicktanz

mit Beiträgen von Stanislava Dicheva, Frank Halling, Falk Hoffmann,
Kathrin Tholen und Roland Windt

unter Mitarbeit von Angela Fritsch, Friederike Höfel, Tim Jacobs,
Daniela Koller, Claudia Kretschmer, Daniela Stahn und Melanie Tamminga

BARMER GEK Arzneimittelreport

2012

Auswertungsergebnisse der
BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2010 bis 2011

Juni 2012

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 14

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.

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 14

BARMER GEK Arzneimittelreport 2012

- Herausgeber: BARMER GEK
Hauptverwaltung Schwäbisch Gmünd
Abteilung Versorgungsforschung
Gottlieb-Daimler-Straße 19
73529 Schwäbisch Gmünd
www.barmer-gek.de
- Autoren: Gerd Glaeske, Christel Schickkanz
Zentrum für Sozialpolitik (ZeS),
Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und
Versorgungsforschung
Forschungsschwerpunkt „Arzneimittelversorgungsforschung“
Universität Bremen, Mary-Somerville-Str. 5, 28359 Bremen
- Verlag: Asgard Verlagsservice GmbH, Schützenstraße 4,
53721 Siegburg
- ISBN: 978-3-943-74479-8

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmung und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	5
Danksagung	7
1 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Arzneimittelversorgung	9
1.1 Auffällig viele Psychopharmaka für Frauen, bessere Versorgung für Männer nach einem Herzinfarkt	9
1.2 Alters- und Geschlechtsspezifischer Arzneimittelverbrauch...	13
1.3 Spezielle Auswertungen: Antidepressiva und Benzodiazepine	24
1.4 Diagnosebezogene geschlechtsspezifische Verordnungen ...	29
2 Ergebnisse der Arzneimittelanalysen	36
2.1 Methodik	36
2.2 Die Ausgaben steigen moderat, die Mengen deutlich	40
2.2.1 Und was wird verordnet?	61
2.2.2 Fazit	76
3 Spezielle Analysen zu einzelnen Indikationsgebieten	78
3.1 Zahnärztliche Antibiotika- und Analgetikaverordnungen	78
3.2 Nicht-opioide Analgetika und schwach wirkende Opioide	96
3.3 Stark wirkende Opioide	114
3.4 Multiple Sklerose – Was gibt es Neues?	131
3.5 Lipidsenker	148
4 Tabellenverzeichnis	171
5 Abbildungsverzeichnis	174
6 Anhang	177
7 Literaturverzeichnis	196

Vorwort

Der Arzneimittelreport, herausgegeben von der BARMER GEK und dem Team um Professor Dr. Gerd Glaeske im Zentrum für Sozialpolitik Bremen, durchleuchtet auch im Jahr 2012 mit kritischem Blick den Arzneimittelmarkt in Deutschland.

Neben den jährlichen Routineauswertungen über die Entwicklung der Verordnungen und Ausgaben im Arzneimittelbereich werden auch einige Schwerpunktthemen behandelt. So wird nach Auffälligkeiten und Unterschieden in der medikamentösen Versorgung von Frauen und Männern gefahndet. Ebenso werden Verbesserungsmöglichkeiten in der Schmerztherapie und in der Behandlung von Multipler Sklerose untersucht.

Ein neues Kapitel stellt die Analyse von Arzneimittelverordnungen durch Zahnärzte dar. Untersucht wird insbesondere die Anwendung von Schmerzmitteln und Antibiotika in der zahnärztlichen Behandlung. Diese Darstellung ergänzt den im April 2012 vorgestellten BARMER GEK Zahnreport.

Wir hoffen auf ein reges Interesse für unseren Arzneimittelreport 2012 und freuen uns über Rückmeldungen.

Dr. Christoph Straub
Vorstandsvorsitzender
BARMER GEK

Dr. Rolf-Ulrich Schlenker
Stv. Vorstandsvorsitzender
BARMER GEK

Prof. Dr. Gerd Glaeske
Universität Bremen

Danksagung

Der nun vorgelegte Arzneimittelreport erscheint zum dritten Mal in der BARMER GEK Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse auf der Basis von Daten für insgesamt knapp 9,1 Mio. Menschen, die während des Jahres 2011 bei der BARMER GEK versichert waren.

Die Erstellung dieses Reports in unserer Arbeitsgruppe Arzneimittelversorgungsforschung im Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen wäre nicht möglich gewesen ohne die Hilfe vieler Kolleginnen und Kollegen: Wir möchten daher Frau Dicheva, Frau Fritsch, Frau Dr. Gerdau-Heitmann, Frau Höfel, Frau Koller, Frau Kretschmer, Frau Stahn, Frau Tamminga, Frau Tholen sowie Herrn Hemmer, Herrn Dr. Hoffmann, Herrn Jacobs und Herrn Dr. Windt für die Mitarbeit an verschiedenen Stellen danken. Als externer Experte hat Herr Dr. med. Dr. med. dent. Halling aus Fulda, Arzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, mitgearbeitet – dafür möchten wir uns herzlich bedanken. Und dass der Arzneimittelreport in der bewährten Form wieder veröffentlicht werden kann, verdanken wir der uneingeschränkten Unterstützung des Vorstands der BARMER GEK, vor allem aber dem für die Versorgungsforschung zuständigen stellvertretenden Vorstandsvorsitzenden Herrn Dr. Rolf-Ulrich Schlenker. Wie in den vergangenen Jahren möchten wir den Leserinnen und Lesern mit diesem Arzneimittelreport wiederum Einblicke in die Arzneimittelversorgung mit Daten, Analysen und Kommentierungen anbieten. Wir hoffen, dass dieser Report für die notwendigen Diskussionen von Nutzen sein kann.

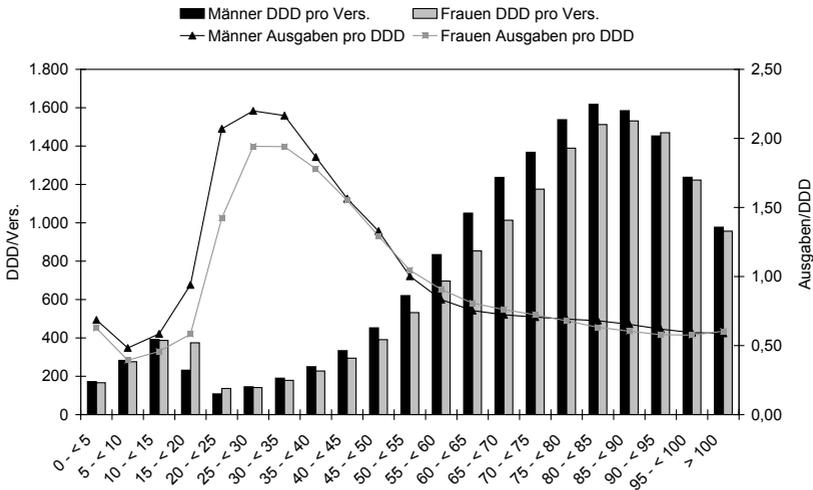
1 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Arzneimittelversorgung

1.1 Auffällig viele Psychopharmaka für Frauen, bessere Versorgung für Männer nach einem Herzinfarkt

Einleitung

Frauen haben in der Vergangenheit stärker als Männer vom Zugewinn an Lebensjahren profitiert. Während die durchschnittliche Lebenserwartung der Männer bei ihrer Geburt zwischen 1900 und 2010 in Deutschland von 44,8 auf 77,5 Jahre zunahm, stieg sie für Frauen von 48,3 auf 82,6 Jahre. In den höheren Altersklassen überwiegt die Zahl der Frauen die der Männer (Statistisches Bundesamt, 2012). Allerdings sind die zusätzlichen Jahre oft nicht frei von Krankheit. Entsprechend hängt der Arzneimittelverbrauch von Alter und Geschlecht ab. Daten aus der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zeigen, dass Männer mehr und eher teurere Arzneimittel bekommen. Dass die Ausgaben im Alter sinken, hat mit der Behandlung vieler im Alter auftretender chronischer Erkrankungen (z. B. Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Diabetes) mit kostengünstigen Generika zu tun. In der Abbildung 1.1 wird die Verteilungssituation für die Versicherten der BARMER GEK gezeigt. Unter den rund 9,1 Mio. Versicherten beträgt das Geschlechterverhältnis 58,1% Frauen und 41,9% Männer. Die BARMER GEK ist daher eine „Frauenkasse“ in der GKV in Deutschland. Allerdings ist die Geschlechtsstruktur in der GKV insgesamt durchaus ähnlich: Von den 69,8 Mio. Versicherten insgesamt sind 36,9 Mio. (53%) weiblich und 32,8 Mio. (47%) männlich (Coca & Nink, 2011).

Abbildung 1.1 Verordnete DDD pro Versicherte und Ausgaben in Euro pro DDD der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht in 2011



Überraschend gegenüber früheren Jahren ist jedoch, dass die verordneten Mengen der Arzneimittel nicht mehr grundsätzlich bei Frauen höher sind. Erkennbar ist, dass im höheren Alter Männer deutlich mehr Tagesdosierungen verordnet bekommen als Frauen. Noch vor zehn Jahren fiel diese Relation deutlich zu Lasten der Frauen aus: Sie bekamen mit 441 Tagesdosierungen im Durchschnitt eine um 50 % höhere Menge an Arzneimitteldosierungen als Männer mit 295 Tagesdosierungen. Die heute zu beobachtenden Veränderungen kommen dadurch zustande, dass ab dem 01.01.2004 keine Arzneimittel mehr für Erwachsene verordnet werden dürfen, die nicht-rezeptpflichtig sind. Dies betraf eine ganze Reihe von Arzneimitteln, die Frauen auffällig häufig verordnet bekamen, wie z. B. Venenpräparate oder pflanzliche Mittel bei Zyklusstörungen oder Beschwerden in den Wechseljahren. Darüber hinaus wirkt sich auch der erwünschte Rückgang von Hormonpräparaten in der Menopause zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden auf die verordneten Mengen aus: Diese Mittel wurden in früheren Jahren für etwa 30 bis 40 % der über 45-jährigen Frauen dauerhaft verordnet – auch zur Prophylaxe einer Osteoporose. Noch immer fallen allerdings geschlechtsspezifische Unterschiede bei

einzelnen Arzneimittelgruppen auf. So bekommen Frauen typischerweise mehr Sexualhormone, Osteoporosemittel, Schilddrüsentherapeutika und Mineralstoffe. Auffällige Unterschiede liegen nach wie vor im Bereich der Psychopharmaka: Im Jahre 2010 erhielten Frauen mit durchschnittlich 33,4 verordneten Tagesdosen 56 % mehr Psychopharmakaverordnungen als Männer mit durchschnittlich 21,0 Tagesdosen. Daneben gibt es auch Hinweise dafür, dass die Verordnungsmengen bei chronischen Erkrankungen bei Frauen und Männern unterschiedlich sind und dass Männer z. B. häufiger antithrombotische Mittel (+33 %) oder Lipidsenker (+21 %) bekommen (Coca & Nink, 2011). Allerdings sind solche Daten nur bedingt zu interpretieren, da in solchen allgemeinen Übersichten zum Arzneimittelkonsum Diagnosen nicht berücksichtigt werden. Analysen von Krankenkassendaten aus früheren Jahren im GEK-Arzneimittel-Report 2004 zeigten bezüglich der Indikationsgruppen für Frauen und Männer deutliche Unterschiede in den verordneten Mengen – diese Unterschiede sind auch heute noch aktuell (Glaeske & Janhsen, 2004).

Danach erhalten Frauen – bezogen auf verordnete Packungen pro Kopf

- 5,4-mal mehr Migränemittel,
- 2,9- bis 3,5-mal mehr Schilddrüsenpräparate,
- 1,9- bis 2,9-mal mehr Neuroleptika und Antidepressiva und
- 1,6-mal mehr Schlafmittel als Männer.

Auf der anderen Seite werden Männern

- 1,8-mal mehr Lipidsenker,
- 1,5- bis 1,8-mal mehr Insuline oder orale Antidiabetika,
- 1,1- bis 1,5-mal mehr Beta-Rezeptorenblocker oder Calciumantagonisten und
- 1,8-mal mehr Thrombozytenaggregationshemmer

verordnet als Frauen (Glaeske & Janhsen, 2004). Ein Teil dieser Unterschiede soll im Folgenden näher analysiert werden.

An dieser Verteilung ist auffällig, dass Frauen eher Mittel mit Wirkung auf die Psyche bekommen, Männer eher Mittel mit Wirkung auf körperliche Störungen, vor allem des Herz-Kreislauf-Systems. Allein bei den Psycho-
stimulantien, also den anregenden Psychopharmaka und bei bestimmten Neuroleptika, ist der Pro-Kopf-Verordnungsanteil von Psychopharmaka bei Männern höher als bei Frauen. Hier scheinen Rollenstereotype einen Einfluss auf die Verordnungen zu haben – Frauen werden eher mit psychisch bedingten Krankheiten und Belastungen assoziiert, Männer mit somatisch bedingten Erkrankungen.

Im Hinblick auf die Varianz der Verordnung von Psychopharmaka werden verschiedene Hypothesen diskutiert, die patientinnenseitig bzw. gesellschaftlich wirksame Mechanismen beschreiben (Glaeske, 2002; in Anlehnung an Franke et al., 1998):

Die „*Women-are-expressive*“-Hypothese, nach der Frauen eine höhere Sensibilität und Emotionalität gegenüber Krankheiten haben, die in Verbindung mit einer niedrigeren Schwelle, Hilfe zu suchen, zu einer vermehrten Inanspruchnahme des Arztes führen. Dieser weiß bei bestimmten Belastungssymptomen keinen anderen Rat, als psychotrop wirkende Mittel zu verordnen;

die Substitutionshypothese, nach der Frauen andere Bewältigungsstrategien als Männer haben: Stress, Angst und Alltagsprobleme werden von Frauen eher mit Medikamenten, von Männern eher mit Alkohol „heruntergeschluckt“;

die Konvergenzhypothese, nach der der Medikamentenkonsument sinkt und vermehrt Alkohol im Rahmen der Berufstätigkeit genutzt wird („männlich dominierte Kultur“).

Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte selbst verfügen einerseits über ähnliche, gesellschaftlich geprägte Verhaltens- und Interpretationsmuster wie ihre Patientinnen und Patienten bzw. sind diese ihnen vertraut. Andererseits sind sie von den (Vor-) Urteilen ihrer professionellen Lehrer geprägt. Es bedarf daher einer gewissen Disziplin des Arztes, sein Verordnungsverhalten soweit möglich von Rollenstereotypen frei zu halten.

In Hinblick auf die Verordnung von Psychopharmaka besteht seit einigen Jahren ein Trend, die abhängig machenden Benzodiazepin-Tranquilizer, die vor allem älteren Frauen besonders häufig verordnet wurden, weniger und statt dessen mehr Antidepressiva zu verordnen. Im Vergleich dazu sind allerdings die Verordnungen von Schlafmitteln, die Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Stoffe enthalten (z. B. Zolpidem oder Zopiclon) keineswegs gesunken, vielmehr zeigt sich eine relativ gleichbleibende Menge im Verbrauch der letzten Jahre (Hoffmann et al., 2006, 2009, 2010).

1.2 Alters- und Geschlechtsspezifischer Arzneimittelverbrauch

Kosten und Mengen

Eine Übersicht der Arzneimittelverordnungen bei der größten Gesetzlichen Krankenkasse in Deutschland zeigt die Verteilungsmuster für die versicherten Frauen und Männer. Danach zeigt sich, dass 2011 im Durchschnitt pro 100 Versicherte 864 Arzneimittel verordnet wurden, pro 100 Männer waren es 763 Verordnungen, pro 100 Frauen dagegen deutlich mehr, nämlich 937 (+22,3%). **Die Kosten sind weniger unterschiedlich**, sie liegen pro 100 versicherte Männer bei 41.100 Euro, pro 100 versicherte Frauen bei 44.900 Euro (+ 9,3%). **Daraus kann geschlossen werden**, dass Frauen offenbar kostengünstiger „versorgt“ werden als Männer – dies entspricht den Daten in Abbildung 1.1. Insgesamt fielen bei der BARMER GEK im Jahre 2011 Arzneimittelausgaben in Höhe von 3,93 Mrd. Euro an, rund 78,4 Mio. Arzneimittelpackungen wurden für die rund

9,1 Mio. Versicherten verordnet (s. Tabelle 1.1). Eine Verordnung für Männer verursachte durchschnittliche Ausgaben von 54 Euro, eine Verordnung für Frauen 48 Euro, der Gesamtdurchschnittspreis pro Packung lag bei 50 Euro.

Tabelle 1.1 Allgemeine Kennzahlen der BARMER GEK Arzneimitteldaten der Jahre 2010 und 2011

	2010	2011	Änderung in %
Anzahl Versicherte			
Gesamt	9.000.504	9.074.877	+0,83
Männer	3.757.347	3.801.665	+1,18
Frauen	5.243.157	5.273.212	+0,57
Durchschnittsalter			
Gesamt	44,6	44,9	
Männer	41,5	41,8	
Frauen	46,8	47,1	
Verordnete Packungen			
Gesamt	77.494.995	78.404.214	+1,17
Männer	28.617.139	29.011.119	+1,38
Frauen	48.877.856	49.393.095	+1,05
Verordnete Packungen pro 100 Versicherte			
Gesamt	861,01	863,97	+0,34
Männer	761,63	763,12	+0,19
Frauen	932,22	936,68	+0,48
Arzneimittelausgaben			
Gesamt	3.889.377.599,14	3.934.173.564,66	+1,15
Männer	1.536.096.001,52	1.563.965.722,44	+1,81
Frauen	2.353.281.597,62	2.370.207.842,22	+0,72
Arzneimittelausgaben pro 100 Versicherte			
Gesamt	43.212,89	43.352,36	+0,32
Männer	40.882,46	41.138,97	+0,63
Frauen	44.882,91	44.948,09	+0,15

Tabelle 1.1 Fortsetzung

	2010	2011	Änderung in %
Verordnete DDD			
Gesamt	4.539.562.913,41	4.697.248.479,25	+3,47
Männer	1.779.647.600,55	1.847.370.267,74	+3,81
Frauen	2.759.915.312,87	2.849.878.211,51	+3,26
Verordnete DDD pro 100 Versicherte			
Gesamt	50.436,76	51.761,02	+2,63
Männer	47.364,47	48.593,72	+2,60
Frauen	52.638,43	54.044,45	+2,67

Bemerkenswert ist auch, dass der Anteil der Versicherten, der überhaupt Arzneimittel von einem Arzt oder einer Ärztin bekommt, nach Alter und Geschlecht unterschiedlich ist. Während dieser Anteil z. B. im Alter bis 10 Jahren noch relativ ähnlich ausfällt, ja die Jungen sogar ganz gering häufiger Arzneimittel erhalten, verändert sich dieses Verteilungsmuster ab dem 10. bis zum 60. Lebensjahr deutlich.

Danach haben etwa 43% aller Patientinnen und Patienten der BARMER GEK, die im Jahre 2011 ein Rezept erhielten, nur einen einzigen Arzt konsultiert, weitere 30% zwei Ärzte, rund 15% drei Ärzte. Circa 10% gehen zu vier oder fünf Ärzten, danach folgen die restlichen 2% mit deutlich mehr aufgesuchten Ärzten. Vor allem bei der Kontaktaufnahme mit mehreren Ärztinnen und Ärzten liegen Frauen deutlich vor den Männern.

Dies ist sicherlich einer der Gründe dafür, dass auch die Anzahl der verordneten Arzneimittel für Frauen höher als für Männer ausfällt.

Tabelle 1.2 Versicherte nach Alter und Geschlecht und prozentualer Anteil bei der Inanspruchnahme von Arzneimitteltherapie im Jahr 2011

Alter in Jahren Geschlecht	Anzahl Versicherte	Anzahl Versicherte mit Arzneimitteln (in %)	
0 bis unter 10			
alle	692.455	597.466	(86,28%)
Männer	355.074	307.037	(86,47%)
Frauen	337.381	290.429	(86,08%)
10 bis unter 20			
alle	859.481	598.978	(69,69%)
Männer	438.763	277.605	(63,27%)
Frauen	420.718	321.373	(76,39%)
20 bis unter 30			
alle	1.109.095	674.976	(60,86%)
Männer	527.490	269.568	(51,10%)
Frauen	581.605	405.408	(69,71%)
30 bis unter 40			
alle	975.610	632.314	(64,81%)
Männer	426.479	240.435	(56,38%)
Frauen	549.131	391.879	(71,36%)
40 bis unter 50			
alle	1.359.522	950.461	(69,91%)
Männer	536.626	337.003	(62,80%)
Frauen	822.896	613.458	(74,55%)
50 bis unter 60			
alle	1.357.049	1.074.902	(79,21%)
Männer	527.046	388.549	(73,72%)
Frauen	830.003	686.353	(82,69%)

Tabelle 1.2 Fortsetzung

Alter in Jahren Geschlecht	Anzahl Versicherte	Anzahl Versicherte mit Arzneimitteln (in %)	
60 bis unter 70			
alle	1.127.347	984.768	(87,35%)
Männer	432.089	366.294	(84,77%)
Frauen	695.258	618.474	(88,96%)
70 bis unter 80			
alle	1.048.822	976.831	(93,14%)
Männer	393.471	362.975	(92,25%)
Frauen	655.351	613.856	(93,67%)
80 bis unter 90			
alle	454.642	434.251	(95,51%)
Männer	146.251	138.991	(95,04%)
Frauen	308.391	295.260	(95,74%)
90 und älter			
alle	90.854	86.531	(95,24%)
Männer	18.376	17.391	(94,64%)
Frauen	72.478	69.140	(95,39%)
Gesamt			
alle	9.074.877	7.011.478	(77,26%)
Männer	3.801.665	2.705.848	(71,18%)
Frauen	5.273.212	4.305.630	(81,65%)

Tabelle 1.3 Kontakte der Patienten mit Rezepten (n=7.011.478) zu verschiedenen Ärzten/Arztpraxen im Jahre 2011 nach Geschlecht

Anzahl der Ärzte/ Arztpraxen	Anzahl Arzneimittel- Patienten* (in %)	Männer (in %)	Frauen (in %)
	7.011.478 (100,0%)	2.705.848 (100,0%)	4.305.630 (100,0%)
1	3.035.891 (43,3%)	1.308.411 (48,4%)	1.727.480 (40,1%)
2	2.078.076 (29,6%)	781.376 (28,9%)	1.296.700 (30,1%)
3	1.069.770 (15,3%)	363.963 (13,5%)	705.807 (16,4%)
4	482.798 (6,9%)	151.905 (5,6%)	330.893 (7,7%)
5	204.290 (2,9%)	61.183 (2,3%)	143.107 (3,3%)
> 6	140.653 (2,0%)	39.010 (1,4%)	101.643 (2,4%)

* 77% aller Versicherten (9.074.877)

Qualität der Arzneimittelversorgung

Unabhängig von der Menge der verordneten Medikamente ist insbesondere bei älteren Patienten das Problem des Gebrauchs so genannter „unangebrachter Arzneimittel“ (im Englischen oft: potentially inappropriate medications, PIMs) zu beachten. „Unangebracht“ bedeutet dabei, dass die Auswahl des Arzneistoffs generell oder aber die Dosierung bzw. die Dauer der Therapie nicht empfehlenswert ist, da die potenziellen Risiken einen potenziellen Nutzen überwiegen und es sichere Alternativen gibt oder die Therapie als nicht ausreichend effektiv gilt. Besondere Bedeutung erlangte im Zusammenhang mit unangebrachtem Arzneimittelgebrauch bei älteren Patienten die von einer Gruppe amerikanischer Wissenschaftler um Mark Beers erstellte Beers-Liste (Fick et al., 2003). Ein Großteil dieser Medikamente sind Mittel, die das Nervensystem beeinflussen (z. B. Flurazepam, Amitriptylin, Promethazin, Diazepam). Gerade beim Einsatz von Psychopharmaka im Allgemeinen und Benzodiazepinen (zu denen beispielsweise Schlafmittel oder Tranquilizer wie Flurazepam und Diazepam gehören) im Speziellen ist bei älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren vermehrt mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen (Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Mort & Aparasu, 2002). Im Jahre 1989 berichtete die

Arbeitsgruppe um Ray in einer Fall-Kontroll-Studie erstmals von einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen bei Älteren im Zusammenhang mit der Einnahme von Benzodiazepinen (Ray et al., 1989). Seitdem wurden weitere Studien publiziert, die ebenfalls für kurz wirksame bzw. für alle Benzodiazepine eine solche Assoziation zeigen konnten (Herings et al., 1995; Hoffmann & Glaeske, 2006). Zwei Übersichtsarbeiten legen nahe, dass sowohl für Stürze (Leipzig et al., 1999) wie auch für Hüftfrakturen (Cumming & Le Couteur, 2003) die Halbwertszeit der Benzodiazepine nicht der entscheidende Faktor zu sein scheint. Vielmehr zeigen aktuellere Veröffentlichungen deutliche Hinweise darauf, dass gerade zu Beginn einer Behandlungsphase das Frakturrisiko als Folge von Gangunsicherheit und Einschränkung der Aufmerksamkeit erhöht ist (Hoffmann & Glaeske, 2006; Wagner et al., 2004; Wagner et al., 2001).

Da die Beers-Liste für die amerikanische Versorgung konzipiert wurde, sind zahlreiche darauf befindliche Medikamente ebenfalls nicht in Deutschland verfügbar bzw. haben kaum Marktrelevanz. Daher wurde für Deutschland die so genannte PRISCUS-Liste erstellt, die 83 für die Verordnung gängige Wirkstoffe mit potenziell problematischen Auswirkungen für ältere Menschen nennt, darunter auch vor allem Mittel mit Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, deren Verordnung ein erhebliches Gefährdungspotenzial für ältere Menschen mit sich bringen kann (Holt et al., 2010).

Studien zu diesen Therapieproblemen bei den entsprechenden Altersgruppen sind daher unerlässlich. Da aber die pharmazeutischen Hersteller an derartigen Versorgungsforschungsstudien zur Verträglichkeit einzelner Arzneimittel im Vergleich zueinander oder der Polypharmazie insgesamt wenig Interesse haben dürften – in solche Studien müssten ja auch Produkte von konkurrierenden Firmen eingehen –, sind öffentlich finanzierte Studien, z.B. im Rahmen von Forschungsprogrammen oder finanziert durch Krankenkassenbeiträge, dringend überfällig, um Erkenntnisse zu diesem wichtigen Problem zusammenzutragen. Schließlich geht es um

die Therapiesicherheit älterer Menschen, die auch in den meisten Fällen nicht aus Zulassungsstudien abgeleitet werden kann. Ältere Menschen werden selbst bei solchen Arzneimitteln nur äußerst selten in klinische Studien einbezogen, die vornehmlich bei ihnen angewendet werden. Und nach wie vor sind auch Frauen-spezifische Auswertungen in solchen Studien unterrepräsentiert. Schätzungen gehen davon aus, dass in Studien für Arzneimittel, die bei Frauen und Männern gleichermaßen eingesetzt werden, nur in 10 bis 20 % **getrennte Auswertungen der Ergebnisse für Männer und Frauen** angeboten werden. Möglicherweise aufgetretene geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakodynamik und -kinetik bleiben dabei unberücksichtigt, obwohl es in der Zwischenzeit genügend Hinweise darauf gibt, dass Frauen und Männer zum Teil unterschiedlich auf Medikamente ansprechen bzw. sie anders verstoffwechseln (Thürmann, 2005). Eine kleine Anfrage der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN an die Bundesregierung vom 4.7.2011 (Deutscher Bundestag, 2011) mit der Überschrift: „Angemessene Berücksichtigung von Frauen bei klinischen Arzneimittelprüfungen“ blieb ungenügend beantwortet, weil nur allgemein und summarisch erwähnt wurde, ob überhaupt Frauen in klinischen Prüfungen berücksichtigt wurden. Es wurde lediglich darauf hingewiesen, dass vom 1. August 2004 bis 10. Juli 2011 bei 926 (13,3 %) von 6.959 beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eingereichten klinischen Prüfungen kein Einschluss von Frauen und bei 447 (6,4 %) **klinischen Prüfungen kein Einschluss von Männern** vorgesehen war. Der Ausschluss von Männern oder Frauen soll in den meisten Fällen indikationsbedingt gewesen sein. Im Bereich der Zulassung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz wird allerdings die repräsentative Beteiligung von Frauen nahe der unteren akzeptablen Grenze gesehen (vfa, 2011; Bundestagsdrucksache 17/6418). Insgesamt sind diese Auskünfte jedoch deshalb unbefriedigend, weil es nicht alleine um die Beteiligung von Frauen in klinischen Prüfungen geht, sondern um die geschlechtsspezifische und -sensible Auswertung. Daher ist die Forderung der 12. AMG-Novelle aus dem Jahre 2004, mit der unter anderem das Ziel verfolgt wurde, Frauen angemessen in klinischen Prüfungen zu berücksichtigen, was auch bedeutet, Ergebnisse geschlechtsspezifisch

zu differenzieren, noch immer nicht adäquat umgesetzt. Es bleibt daher mehr als überfällig, Arzneimittelstudien auch differenziert nach den Patientenpopulationen auszuwerten, die nach der Zulassung eines Arzneimittels vor allem mit diesen Mitteln behandelt werden. Dabei spielt Alter und Geschlecht eine besondere Rolle. Bei Kindern ist in der Zwischenzeit seit Januar 2007 eine europäische Regelung in Kraft, die Zulassungsstudien bei Kindern fordert, wenn die jeweiligen Arzneimittel in der Pädiatrie als notwendig klassifiziert werden.

Bei dem vom Umgang weit größeren Problem der adäquaten Arzneimittelversorgung für ältere Menschen, unterschieden nach Männern und Frauen, steht eine solche verpflichtende Regelung nach wie vor aus. Mit zunehmendem Alter steigt die Zahl der (oft chronischen) Krankheiten, die Multimorbidität der Menschen über 65 Jahre führt dazu, dass sie nahezu fünfmal mehr Medikamente verordnet bekommen als die jüngeren Versicherten (WIdO, 2012). Durch den veränderten Metabolismus von älteren Menschen (weniger Muskelmasse, schlechtere Immunreaktionen, verminderte Funktion der Ausscheidungsorgane) werden Arzneimittel verzögert abgebaut. Unerwünschte Nebenwirkungen sind daher für ältere Patientinnen und Patienten wahrscheinlicher als für jüngere. In der PRISCUS-Liste sind 83 Wirkstoffe genannt, die wegen ihrer potenziell gefährlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Verordnungen für ältere Menschen möglichst zu vermeiden sind. Circa ein Viertel aller über 65-jährigen Versicherten bekommt mindestens einen von diesen Wirkstoffen trotzdem verordnet, Patientinnen 5 bis 7 % häufiger als die männlichen Versicherten (WIdO, 2012).

Psychogene Wirkstoffe (z. B. Schmerzmittel und Antidepressiva) und Arzneimittel gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen die 20 meistverordneten PRISCUS-Substanzen an. Im Jahre 2011 wurden 20 Millionen Tagesdosen des Antidepressivums Amitriptylin verordnet, dreimal häufiger für Frauen als für Männer. Besonders oft wurde auch der Wirkstoff Etoricoxib von der PRISCUS-Liste verordnet (13,4 Millionen Tagesdosen), doppelt so oft für Frauen wie für Männer (alle Zahlen: WIdO, 2012).

Interessant ist übrigens, dass männliche Ärzte häufiger PRISCUS-Wirkstoffe verordnen als ihre weiblichen Kolleginnen. Erklärungen für diesen Unterschied konnten bisher nicht wirklich gefunden werden.

Es gibt neben den psychotropen Arzneimitteln weitere Arzneimittelgruppen, die deutliche Unterschiede in der Verteilung für Frauen und Männer zeigen. Die Tabelle 1.4 zeigt solche Beispiele, die sich an einer Normalverteilung der Versicherten der BARMER GEK orientieren (41,9% Männer, 58,1% Frauen):

Schon diese Übersicht zeigt die auffälligen Unterschiede in der Verteilung der Arzneimittelgruppen – bei einer Gleichverteilung wäre ein Verhältnis von 4,2 zu 5,8 zu erwarten. Wieder verstärkt sich der Eindruck, dass vor allem psychotrope Arzneimittel deutlich häufiger für Frauen verordnet werden (Antidepressiva, Tranquilizer, Hypnotika, SSRI), während Arzneimittel mit klarer Indikation deutlich weniger auffällig in den Geschlechtsunterschieden sind und oftmals häufiger für Männer verordnet werden. Der relativ hohe Anteil von β -Rezeptorenblockern für Frauen könnte mit der Migräne-Prophylaxe erklärt werden. Gerade diese Wirkstoffe führen aber bei Frauen zu erheblich höheren Serumspiegeln als bei Männern, wenn sie in der gleichen Dosierung eingenommen werden. Damit verstärken sich sowohl Wirkung als auch Nebenwirkungen: Bei Metoprolol und Propranol zum Beispiel Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, starkes Absinken des Blutdrucks, verlangsamter Herzschlag oder verschlechtertes Atmungsvermögen bei Menschen mit Asthma. Die Konsequenz: Die Dosierung muss bei Frauen niedriger angesetzt werden als bei Männern. Es sollte daher neben der PRISCUS-Liste eine weitere Liste geben, die unter dem Titel DRUGS-FOR-WOMEN (DFW) die geschlechtsspezifischen Erkenntnisse über die unterschiedlichen Wirkungen und unerwünschten Wirkungen für Frauen zusammenfasst. Ärztinnen und Ärzte brauchen eine solche Information, um Frauen adäquat mit Arzneimitteln behandeln zu können.

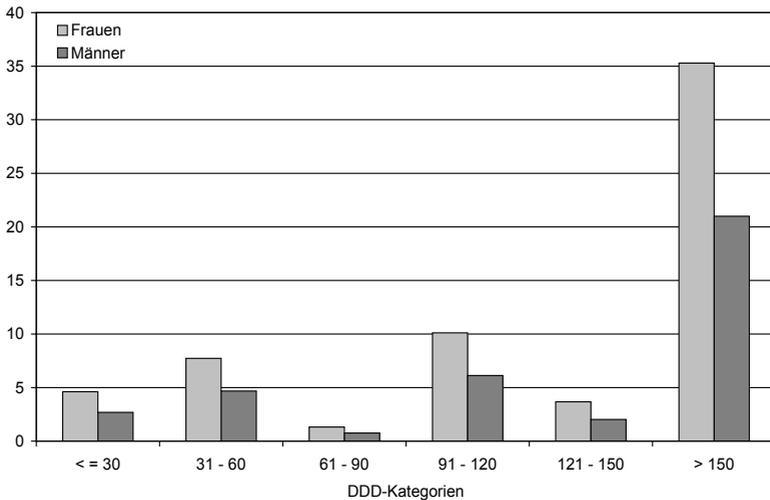
Tabelle 1.4 Indikationsgruppen mit auffälligen geschlechtsspezifischen Verordnungsmengen bei der BARMER GEK 2010

Indikationsgruppe (ATC-Code)	Gesamtverordnungen	Gesamtkosten in Euro	Verordnungen für Männer	Kosten für Männer in Euro	Verordnungen für Frauen	Kosten für Frauen in Euro
β-Blocker (C07A)	4.432.538	70.324.419,41	1.659.986 37,4%	26.705.578,07	2.772.552 62,6%	43.618.841,34
ACE-Hemmer (C09AA)	2.873.191	40.581.755,74	1.273.844 44,3%	18.106.638,74	1.599.347 55,7%	22.475.117,00
Antidepressiva, tri- u. tetrazykl. (N06AA, N06AX03, N06AX11)	1.305.605	29.617.368,73	324.548 24,9%	7.886.223,53	981.057 75,1%	21.731.145,20
Tranquillizer (N05B)	773.126	10.975.322,73	209.751 27,1%	3.074.464,25	563.375 72,9%	7.900.858,48
CSE-Hemmer (C10AA)	2.000.321	53.991.615,13	919.733 46,0%	25.669.384,16	1.080.588 54,0%	28.322.230,97
Ca-Antagonisten (C08)	2.204.853	37.294.283,84	877.686 39,8%	14.939.577,01	1.327.167 60,2%	22.354.706,83
Insuline (A10A)	1.229.548	133.201.505,45	629.324 51,2%	69.451.563,81	600.224 48,8%	63.749.941,64
Thrombozytenaggregationshemmer (B01AC)	984.662	52.048.638,08	521.111 52,9%	29.149.130,63	463.551 47,1%	22.899.507,45
Sulfonylharnstoffe (A10BB)	378.027	7.861.429,28	186.834 49,4%	3.936.083,49	191.193 50,6%	3.925.345,79
Hypnotika (N05C)	900.067	14.483.490,32	245.490 27,3%	4.020.334,66	654.577 72,7%	10.463.155,66
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (N06AB)	745.306	34.689.760,99	193.469 26,0%	9.305.357,78	551.837 74,0%	25.384.403,21

1.3 Spezielle Auswertungen: Antidepressiva und Benzodiazepine

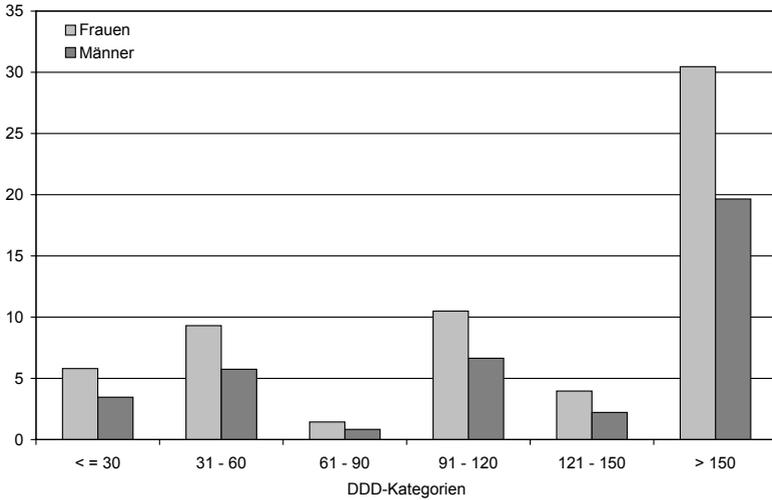
Als erstes Beispiel sollen die Verordnungsunterschiede für Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) analysiert werden. Dabei wird deutlich, dass mehr Frauen solche Mittel verordnet bekommen, vor allem auch über längere Zeit. Bei einer Dosierung von 150 DDD und mehr liegen sie mit 35,3% aller SSRI-Verordnungen deutlich vor den Männern mit 21% (s. Abbildung 1.2). Das Einzelbeispiel des meist verordneten SSRI Citalopram zeigt ganz vergleichbare geschlechtsspezifische Verordnungs- und Verteilungsmuster (s. Abbildung 1.3 und Tab. 7 im Anhang).

Abbildung 1.2 (Selektive) Serotonin-Wiederaufnahmehemmer in Prozent nach Geschlecht und Verordnungsmenge



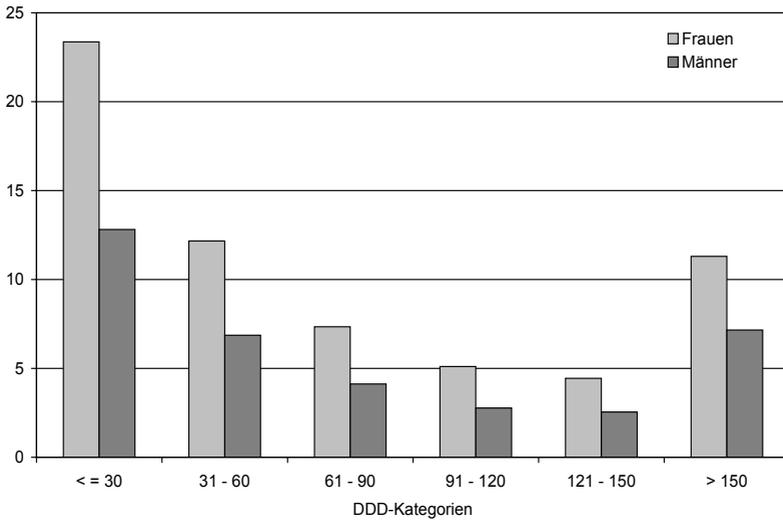
Datenbasis s. Tab. 6 im Anhang

Abbildung 1.3 Verordnungskarakteristika für Citalopram in Prozent nach Geschlecht und Verordnungsmenge



Datenbasis s. Tab. 7 im Anhang

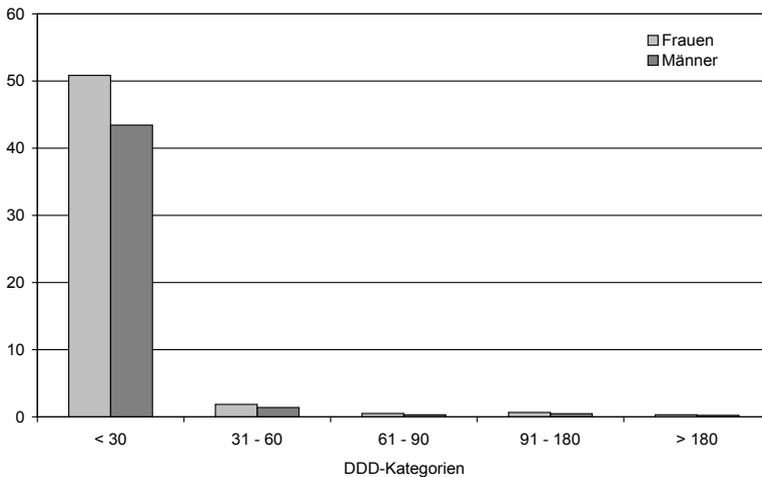
Abbildung 1.4 Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (z.B. Amitriptylin, Doxepin, Trimipramin etc.) in Prozent nach Geschlecht und Verordnungsmenge



Datenbasis s. Tab. 8 im Anhang

Bei den nichtselektiven Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmern (NSMRI) ist die geschlechtsspezifische Verteilung auch überdeutlich (s. Abbildung 1.4), allerdings sind die Charakteristika der Verordnungsdauer in einem Jahreszeitraum unterschiedlich – die Mittel werden weniger über einen längeren Zeitraum verordnet als die SSRI (s. Abbildung 1.2). Aber auch hier „führen“ Frauen die Verordnungsmengen deutlich an.

Abbildung 1.5 Muskelrelaxans (M03BX07, Tetrazepam) in Prozent nach Geschlecht und Verordnungsmenge

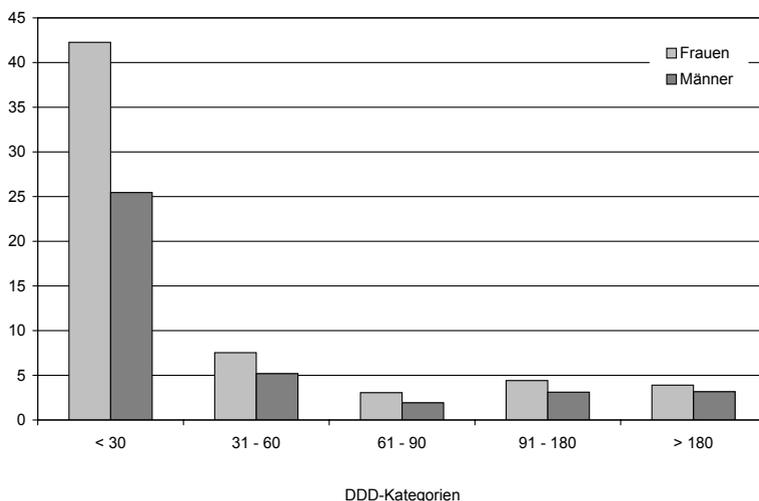


Datenbasis s. Tab. 9 im Anhang

Bei den Arzneimitteln mit Wirkstoffen aus dem Bereich der Benzodiazepine oder Benzodiazepinagonisten (Z-Drugs wie Zolpidem oder Zopiclon) ergeben sich bei den Analysen ähnliche Muster, davon sind auch Benzodiazepin-Derivate, die als Muskelrelaxanzien angewendet werden, nicht ausgenommen. In die Auswertungen gehen Versicherte mit mindestens einer Benzodiazepin Verordnung nach Gruppen und DDD-Kategorien ein. Bei allen Wirkstoffgruppen zeigt sich die vergleichsweise höhere Verordnungsmenge für Frauen als für Männer. Bei den Benzodiazepinen und ähnlichen Wirkstoffen muss von einer hohen Abhängigkeitsgefahr ausge-

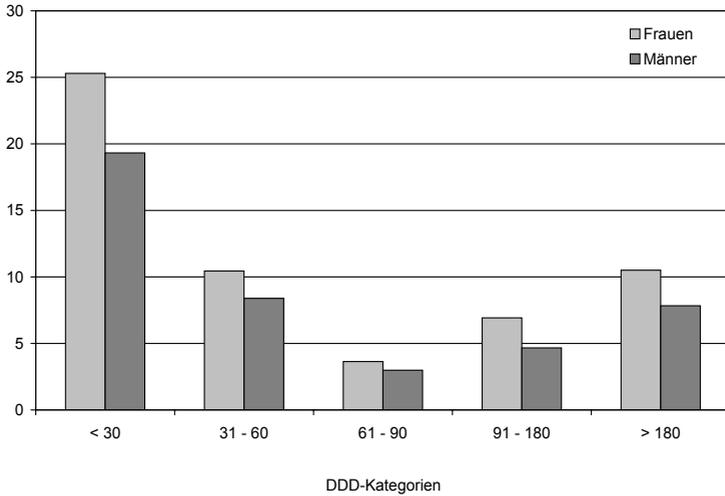
gangen werden, die nach zwei bis drei Monaten auftritt (also nach 60 bis 90 DDD, vgl. DDD-Kategorien). Insbesondere bei den Tranquilizern zeigt sich ein großer Anteil von Patientinnen und Patienten, die solche Mittel in kontinuierlicher Therapie bekommen. Damit soll ein Entzug vermieden werden, der beim Absetzen der Mittel entstehen würde. Erkennbar ist, dass zum größten Anteil Frauen unter dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung leiden. Bei den Schlafmitteln vom Typ der Z-Drugs (s. Abbildung 1.8 und Tab. 12 im Anhang) gibt es in der Zwischenzeit offensichtlich auch einen Langzeitkonsum (mehr als 90 DDDs), der auch für eine bereits bestehende Abhängigkeitsproblematik spricht. Die Verlaufskarakteristika sind ähnlich wie bei den Tranquilizern (s. Abbildung 1.7 und Tab. 11 im Anhang), nur das Niveau der Langzeitmengen ist noch niedriger als bei den Tranquilizern. Aus all dem kann der Schluss gezogen werden, dass die Medikamentenabhängigkeit „weiblich“ ist (Glaeske, 2011a).

Abbildung 1.6 Anxiolytika (N05BA), vor allem Benzodiazepine, in Prozent nach Geschlecht und Verordnungsmenge



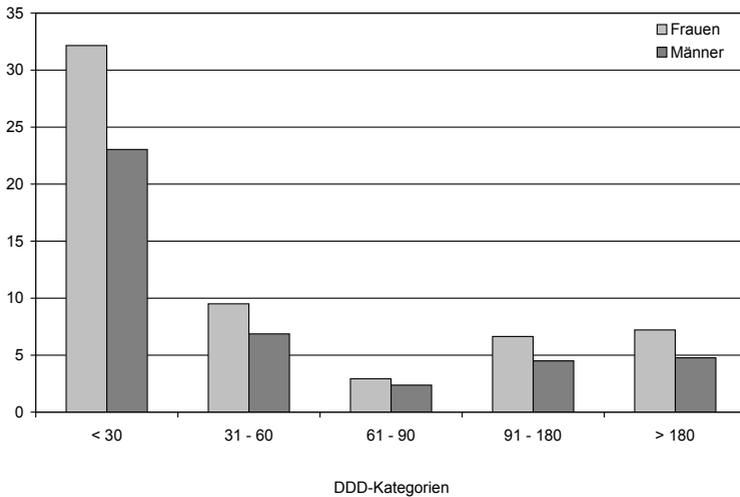
Datenbasis s. Tab. 10 im Anhang

Abbildung 1.7 Tranquilizer (N05CD), vor allem Benzodiazepine, in Prozent nach Geschlecht und Verordnungsmenge



Datenbasis s. Tab. 11 im Anhang

Abbildung 1.8 Z-Drugs (N05CF), vor allem Zolpidem und Zopiclon, in Prozent nach Geschlecht und Verordnungsmenge

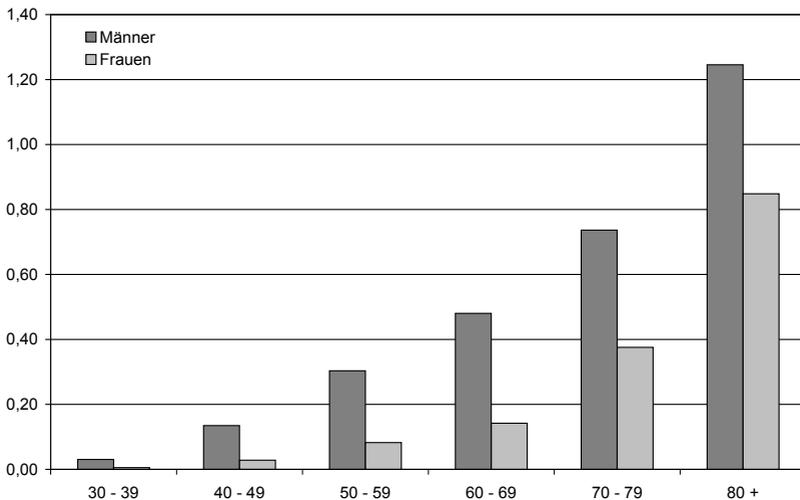


Datenbasis s. Tab. 12 im Anhang

1.4 Diagnosebezogene geschlechtsspezifische Verordnungen

Immer wieder wird gemutmaßt, dass Arzneimittel zur Sekundärprophylaxe, z. B. nach einem Herzinfarkt, geschlechtsspezifisch unterschiedlich verordnet werden. In einer Analyse von Daten einer Gesetzlichen Krankenkasse mit 1,7 Millionen Versicherten (GEK) wurden zu diesem Zweck die Arzneimitteldaten aus den Jahren 2008 und 2009 sowie die stationären Daten aus dem Jahre 2008 herangezogen. Aus den stationären Daten wurden dann alle Versicherten mit der Diagnose akuter Myokardinfarkt identifiziert (ICD 10 von I21.0 bis I22.9) und mit ihren Arzneimittelverordnungen über zwölf Monate bis Ende 2009 verfolgt. Berücksichtigt wurden ausschließlich über 30-jährige Versicherte. Insgesamt ergab sich folgende Jahresprävalenz:

Abbildung 1.9 Prävalenz in Prozent des akuten Myokardinfarkts nach Alter und Geschlecht



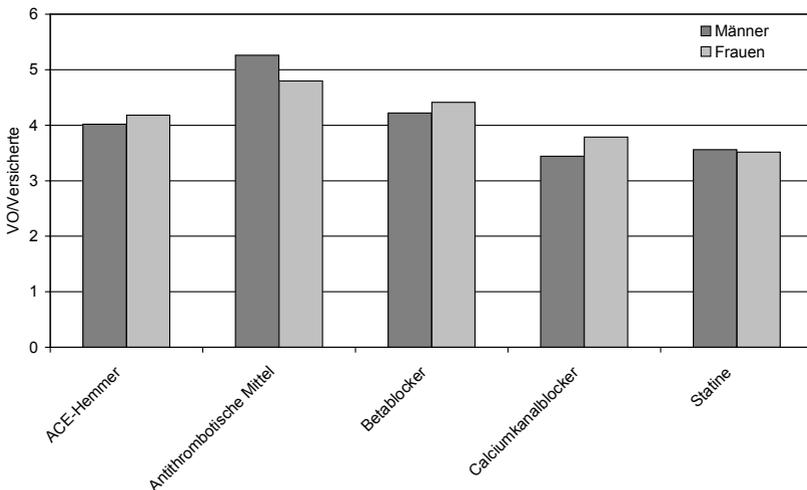
Datenbasis s. Tab. 13 im Anhang

Bei der Verordnung von Arzneimitteln, die typischerweise nach einem Herzinfarkt empfohlen werden („ABC-Therapie“: z. B. ASS, β -Blocker,

CSE-Hemmer), scheinen Frauen nach den hier vorliegenden Daten gegenüber Männern nicht mehr gravierend unterschiedlich behandelt zu werden wie in früheren Jahren (siehe hierzu z.B. Hippisley-Cox, 2001; Theres et al., 2004). Ob sich dies allerdings auch positiv im Outcome widerspiegelt, sollte untersucht werden.

Die durchschnittliche Beobachtungszeit in der ambulanten Versorgung nach dem Aufnahmedatum im Krankenhaus wegen eines Herzinfarkts betrug zwölf Monate (follow up). Die in diesem Zeitraum durchschnittliche Verordnungsmenge von 3,8 bis 5,2 Verordnungen (s. Abbildung 1.10) bedeutete rund 200 Tagesdosierungen für Beta-Rezeptorenblocker, rund 400 Tagesdosierungen für Thrombozytenaggregationshemmer, Calciumantagonisten und Statine sowie etwa 600 Tagesdosierungen für ACE-Hemmer (s. Abbildung 1.11). Alle Verordnungen vor oder nach dem Follow-up-Beobachtungszeitraum wurden nicht mehr berücksichtigt.

Abbildung 1.10 Verordnungshäufigkeit von Arzneimitteln nach Geschlecht zur Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt



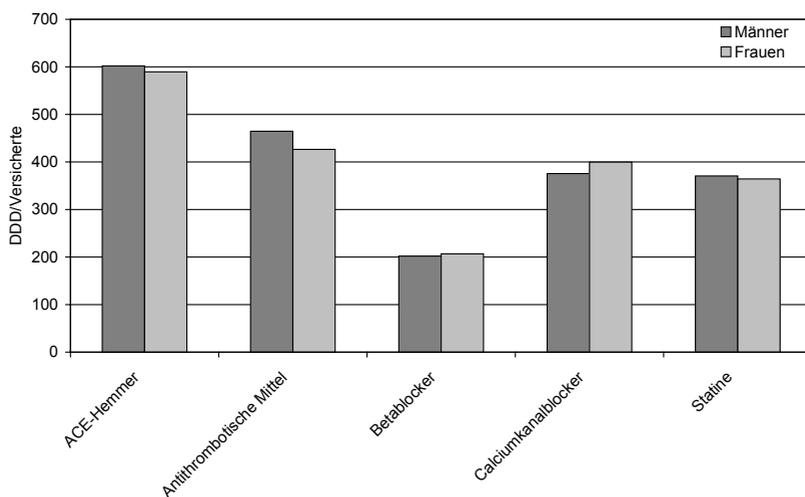
Nach einem Herzinfarkt ist eine medikamentöse Weiterbehandlung – neben der Veränderung des Lebensstils – dringend erforderlich, um das Risiko für einen erneuten Herzinfarkt zu senken. Nach derzeitigem Wissensstand und der vorliegenden Evidenz führt eine gleichzeitige und langfristige Behandlung mit Arzneimitteln aus den vier Wirkstoffgruppen:

- Thrombozytenaggregationshemmer zur „Blutverdünnung“,
- Beta-Rezeptorenblocker zur Senkung des Blutdrucks,
- ACE-Hemmer zur Erhöhung der Leistungsfähigkeit des Herzens
- und Lipidsenker, insbesondere Statine, zur Normalisierung des Stoffwechsels

zu den besten Prognosen. Diese Mittel sind auch unter den Verordnungen der Herzinfarktpatienten vertreten, allerdings in unterschiedlichen DDD-Mengen. Insbesondere die Beta-Rezeptorenblocker (bevorzugt werden Propranolol, Timolol, Acebutolol und Metoprolol-succinat eingesetzt) reichen nicht für den durchschnittlichen Beobachtungszeitraum aus (erwartet werden rund 360 DDDs). Es kann aber auch festgestellt werden, dass Frauen in ähnlicher Weise mit Arzneimitteln versorgt werden wie Männer, auch wenn kleinere Abweichungen (z. B. bekommen Männer im Durchschnitt leicht mehr Thrombozytenaggregationshemmer) zu verzeichnen sind. Allerdings sollte in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass z. B. in der Pharmakokinetik von Beta-Rezeptorenblockern erhebliche Unterschiede zwischen Frauen und Männern bestehen. So weisen Frauen nach einer standardisierten Tagesdosis von 100 mg Metoprolol etwa 40 % höhere maximale Metoprololplasmakonzentrationen als Männer auf (Thürmann et al., 2006). Dies gilt auch für andere nichtselektive Beta-Rezeptorenblocker wie Propranolol (Walle et al., 1985). Dies bedeutet für Frauen eine stärkere Herzfrequenz- und Blutdrucksenkung und häufiger auftretende schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Die Dosierungen müssen daher geschlechtsspezifisch angepasst werden. Nach den Ergebnissen einer Metaanalyse zur Wirksamkeit von Metopro-

lol nach Herzinfarkt wurden im Übrigen im Bezug auf die Sterblichkeit keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen gefunden (Olsson et al., 2004). Die aktuellen Ergebnisse von Verordnungsanalysen legen zumindest die Bewertung nahe, dass Frauen und Männer nach Herzinfarkt ganz ähnlich behandelt werden und dass geschlechtsspezifische Nachteile in der Sekundärprophylaxe nicht mehr erwartet werden müssen, wie sie immer wieder beschrieben wurden (z. B. von Hippisley-Cox et al., 2001). Vielmehr scheint das höhere Risiko einer höheren Sterblichkeit für Frauen als für Männer nach einem akuten Infarkt im Krankenhaus an der längeren Dauer der Beschwerden bis zur stationären Behandlung zu liegen: Die Beschwerden von Frauen werden offensichtlich noch immer häufig falsch interpretiert, so dass die adäquate Krankenhausbehandlung zu spät beginnt (Löwel et al., 2002). Dies unterstreicht die dringende Notwendigkeit, geschlechtsspezifische Aspekte bei der Diagnose eines akuten Infarkts zu berücksichtigen.

Abbildung 1.11 Verordnungsmengen (nach DDD) von Arzneimitteln nach Geschlecht zur Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt



Was sind die Schlussfolgerungen?

Die Auswertungen von Krankenkassendaten zeigen noch immer Beispiele von geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Verordnungscharakteristika. Auffällige Unterschiede sind vor allem im Bereich der Antidepressiva und Hypnotika festzustellen – in diesen Bereichen bekommen Frauen zwei- bis dreimal mehr Arzneimittel verordnet als Männer. Deshalb sind insbesondere ältere Frauen besonders gefährdet potenziell inadäquate Arzneimittel verschrieben zu bekommen, die nach der PRISCUS-Liste mit besonderen Gefahrenpotenzialen (verminderte kognitive Fähigkeiten, Gangunsicherheiten, Stürze mit der Folge schwerheilender Brüche) verbunden sind. Diese Verordnungsweise sollte dringend zugunsten einer verbesserten Sicherheit und Verträglichkeit bei der Arzneimittelversorgung von Frauen berücksichtigt werden.

Die immer wieder zitierten Unterschiede der Arzneimitteltherapie bei Männern und Frauen in der Sekundärprophylaxe nach einem Herzinfarkt scheinen dagegen ihre Relevanz verloren zu haben. Jedenfalls zeigten die hier vorgestellten Analysen, dass Männer und Frauen nach einem solchen Ereignis in gleicher Weise und im vergleichbaren Umfang mit den einschlägigen Mitteln Thrombozytenaggregationshemmer, ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker und Cholesterinsenker (v. a. **Statinen**) behandelt werden. Dagegen bestehen wohl nach wie vor erhebliche Unterschiede für Männer und Frauen, im Krankenhaus zu versterben. Dies könnte daran liegen, dass Frauen eine längere Dauer der Beschwerden vor der Krankenhausbehandlung erleiden müssen als Männer und dass sich damit die Behandlungsprognose im Krankenhaus verschlechtert. Dies bedeutet aber, dass insbesondere die Zeit zwischen der Diagnose eines akuten Herzinfarkts und dem Behandlungsbeginn im Krankenhaus von besonderer Bedeutung für das unterschiedliche Überleben von Männern und Frauen ist, dass aber die folgende medikamentöse Weiterbehandlung zur Senkung des Risikos für einen erneuten Infarkt kaum noch geschlechtsspezifische Unterschiede zeigt: Wenn Frauen den Herzinfarkt überlebt ha-

ben und nach dem Krankenhausaufenthalt evidenzbasiert medikamentös behandelt werden, bestehen im Bezug auf die infarktbedingte Sterblichkeit zwischen Männern und Frauen kaum noch geschlechtsspezifische Unterschiede. Diese gute Botschaft steht nach wie vor im Kontrast zu dem höheren Risiko von Frauen mit einem akuten Herzinfarkt, schon vor dem Beginn der Sekundärprophylaxe häufiger zu versterben als Männer.

Die Ergebnisse – kurz gefasst:

- Der größte Unterschied bei der Arzneimittelversorgung liegt nach wie vor im Bereich der psychotropen Arzneimittel – Frauen bekommen zwei- bis dreimal häufiger Antidepressiva, Tranquilizer oder Schlafmittel verordnet.
- Viele dieser Mittel sind in der so genannten PRISCUS-Liste (eine deutsche Beers-Liste) genannt und enthalten potenziell inadäquate Wirkstoffe für ältere Menschen. Frauen bekommen deutlich mehr dieser inadäquaten Mittel verordnet.
- Frauen sind deutlich häufiger durch eine potenziell inadäquate Medikation gefährdet als Männer, bei der Verordnung sollte daher sorgfältig auf die Auswahl der Arzneimittel, auf die Dosierung, auf die Verordnungsdauer und die unterschiedliche Pharmakokinetik bei Männern und Frauen (z. B. bei Metoprolol) geachtet werden.
- Nicht nur die Arzneimitteltherapie muss der vorliegenden Evidenz folgen, sondern auch Diagnostik und akute Intervention. Bei Frauen mit akutem Herzinfarkt ist die Letalität im Krankenhaus noch immer höher als die für Männer, weil bis zur adäquaten Behandlung im Krankenhaus zu viel Zeit vergeht.
- Dringend erforderlich ist die stärkere Berücksichtigung von Frauen in klinischen Studien. Schon im Jahre 2004 wurde dies in der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes angemahnt, bis heute sind keine wesentlichen Fortschritte im Bezug auf eine geschlechtsspezifische

Berücksichtigung in den Studienpopulationen von Zulassungsstudien zu erkennen. Auch bei Arzneimitteln, die für Männer und Frauen gleichermaßen verordnet werden, werden in allenfalls 10 bis 20% der Publikationen geschlechtsspezifische Auswertungen angeboten. Dies missachtet die längst bestehende Kenntnis darüber, dass Männer und Frauen zum Teil unterschiedlich auf Medikamente ansprechen und verstoffwechseln und dass solche Informationen eher zufällig in der Anwendungsphase solcher Arzneimittel gefunden werden. Wir benötigen aber systematisch erhobene Daten zu möglicherweise unterschiedlich verlaufenden Verstoffwechslungsprozessen. Daher sollte in ähnlicher Weise, wie dies für ältere Menschen die PRISCUS-Liste anbietet, eine Liste mit DRUGS-FOR-WOMEN die bisher vorliegenden Daten über geschlechtsspezifische Unterschiede von Arzneimitteln erstellt werden, die den Ärztinnen und Ärzten eine bessere Information vermitteln und damit für mehr Arzneimittelsicherheit bei Frauen sorgen kann. Versorgungsforschung ist in diesem wie in vielen anderen medizinischen Bereichen dringend erforderlich!

2 Ergebnisse der Arzneimittelanalysen

2.1 Methodik

Die vorliegenden Analysen basieren auf den Leistungsdaten der BARMER GEK aus den Jahren 2010 und 2011. Für die 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 BARMER GEK abgegebenen Arzneimittel. In den allgemeinen Auswertungen wurden nur die Ausgaben berücksichtigt, die nach dem amtlichen ATC-Code einer Arzneimittelgruppe zugeordnet werden konnten. Des Weiteren musste eine Verordnung eindeutig zu einem Versicherten der BARMER GEK gehören. Darüber hinaus gibt dieser Report einen Überblick der Ausgaben zu Arzneimitteln, die mit einer Sonder-Pharmazentralnummer abgerechnet 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.

*Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird im Text im Allgemeinen auf eine geschlechtsspezifische Differenzierung verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

Sekundärdaten sind für bestimmte Fragestellungen nicht hinreichend aussagekräftig. Die Auswertung und die Interpretation verlangen große Sorgfalt. Für die Ziele des BARMER GEK Arzneimittelreports – die zeitnahe und verzerrungsfreie Abbildung der medizinischen Versorgungsrealität – sind sie jedoch hervorragend geeignet.

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).

Für die Darstellung verschiedener Marktsegmente wurde ebenfalls auf die WIdO Referenzdatei (Stand 02/2012) zurückgegriffen und entsprechende Variablen über die Pharmazentralnummer an den Arzneimitteldatensatz angeknüpft.

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

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 Personenkennziffern 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. Diese Person wird im vorliegenden Text als „Versicherte(r)“ bezeichnet.

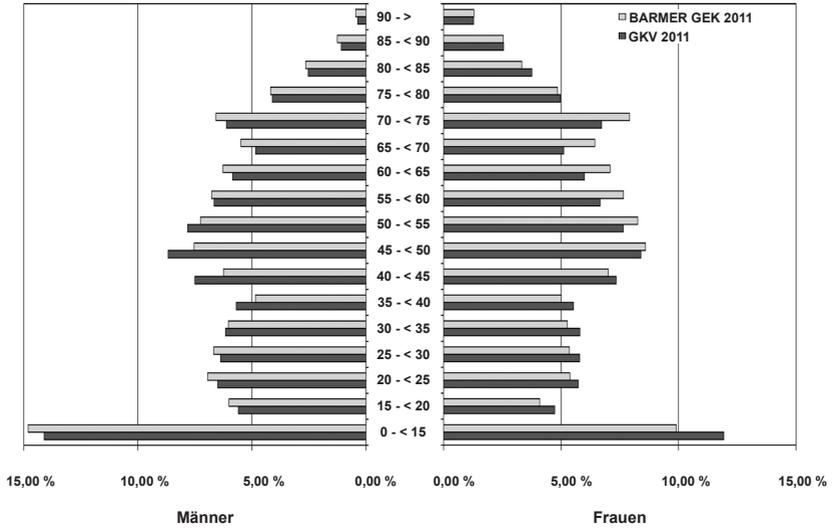
Alter und Geschlecht gehören zu den wichtigsten Determinanten für die Inanspruchnahme von Leistungen im Gesundheitssystem und sind daher auch von großem Interesse in der Arzneimittelanwendungsforschung. Gerade auf Grund dieser alters- und geschlechtsabhängigen Unterschiede in gesundheitsrelevanten Bereichen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

Bei der BARMER GEK ist das Geschlechterverhältnis zugunsten der Frauen verschoben und ihr Durchschnittsalter liegt über dem der männlichen Versicherten (s. Tabelle 1.1). In unseren Auswertungen gilt als Versicherter der BARMER GEK, wer mindestens einen Tag im untersuchten Jahr versichert war.

Bei Abbildung 2.1.1 wurde die GKV-Statistik KM 6 (Stand 30.04.2012) als Referenzpopulation (s. Tabelle 2.2.7) zur Altersverteilung der BARMER GEK Versicherten ausgewählt (KM 6-Statistik Stichtag 01.07.2011). Die GKV-Daten basieren auf Angaben der einzelnen Kassen. Die KM 6-Statistik stellt die gesamte GKV-Versichertenpopulation am Stichtag 1. Juli 2011 dar, genau wie die Versichertenpopulation der BARMER GEK.

Diese Abbildung zeigt somit den Stellenwert der hier im Report verwendeten Daten. Sie bilden sowohl von ihrer Größenordnung wie von der Verteilung nach Alter und Geschlecht eine repräsentative Datenbasis für die nachfolgenden Analysen.

Abbildung 2.1.1 Altersverteilung der BARMER GEK Population 2011 (KM 6, Stand 01.07.2011) im Vergleich zur GKV Population 2011 (KM 6, Stand 30.04.2012, Referenzpopulation)



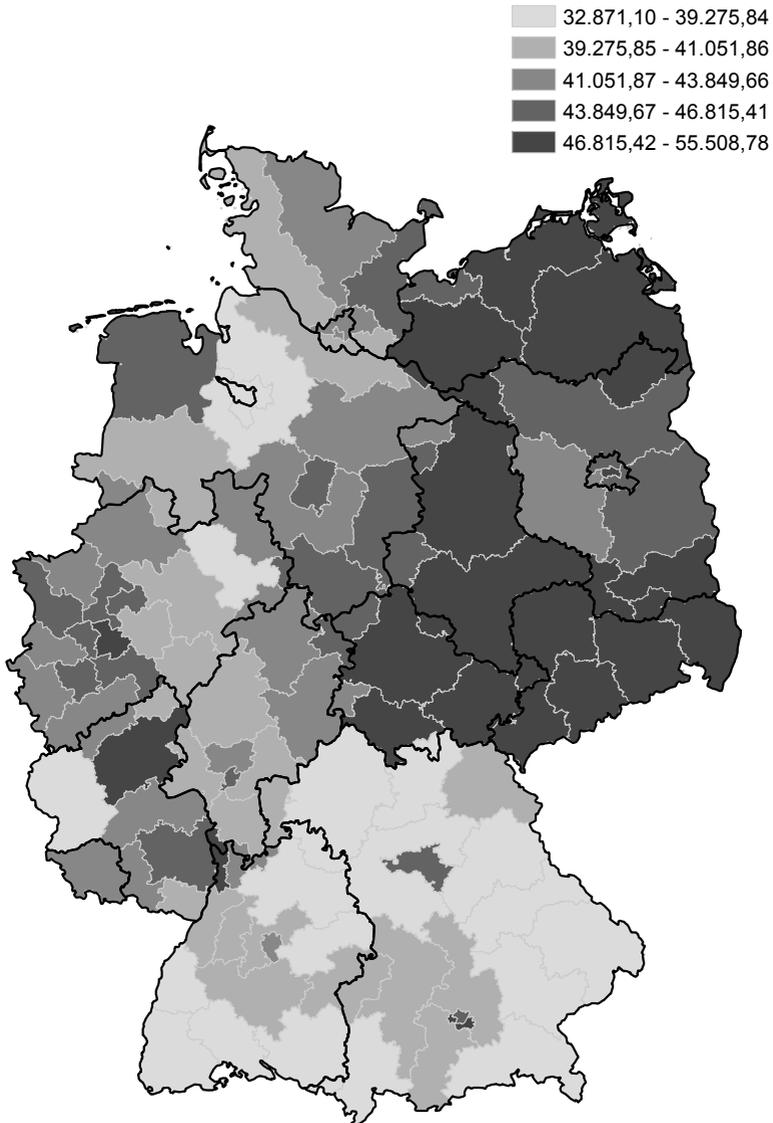
2.2 Die Ausgaben steigen moderat, die Mengen deutlich

Gerd Glaeske, Christel Schicktanz

In dem nun vorliegenden Report wurden die Arzneimitteldaten des Jahres 2011 im Vergleich zum Jahre 2010 ausgewertet (s. Tabelle 1.1 in Kapitel 1). Insgesamt hat die BARMER GEK im Jahr 2011 3,93 Mrd. Euro für die Arzneimittelversorgung für ihre Versicherten ausgegeben (+1,15% gegenüber dem Vorjahr 2010). Die verordneten Mengen stiegen dagegen um 3,5% an, ein Hinweis darauf, dass die Verordnungen im Durchschnitt preisgünstiger als im Vorjahr ausgefallen sind – möglicherweise als Folge von Rabattverträgen, die vor allem Arzneimittel zur Behandlung der großen „Volkskrankheiten“ berücksichtigen: Diese können mehr und mehr mit Generika behandelt werden. In dieser Summe sind 396 Mio. Euro für Rezepturen oder importierte Arzneimittel noch nicht enthalten. Insgesamt betragen die Ausgaben für Arzneimittel demnach rund 4,3 Mrd. Euro. Die Anzahl der Personen, die während des Jahres 2011 bei der BARMER GEK kurzfristig (mindestens einen Tag) oder durchgängig versichert waren, betrug knapp 9,1 Mio. (+0,8% gegenüber dem Jahr 2010). Das Durchschnittsalter der Versicherten lag bei 44,9 Jahren (ca. ein Jahr höher als das Durchschnittsalter in der GKV). Dabei lag das durchschnittliche Alter der versicherten Männer mit 41,8 Jahren deutlich unter dem der Frauen mit 47,1 Jahren. Diese Unterschiede wirken sich auch auf die Verordnungsmengen und die Ausgaben aus. Da die Ausgaben für Arzneimittel in der GKV bekanntlich mit dem Alter ansteigen, liegen die durchschnittlichen Ausgaben pro 100 Frauen mit knapp 45.000 Euro deutlich höher als die Durchschnittsausgaben für 100 Männer mit rund 41.100 Euro. Die Gesamtausgaben für 100 Versicherte von rund 43.000 Euro sind allerdings regional deutlich unterschiedlich und liegen zwischen rund 33.000 Euro und 55.500 Euro. Die höchsten Werte fallen in den neuen Bundesländern an, die niedrigsten in Regionen in Niedersachsen, Baden-Württemberg und Bayern. Möglicherweise spielen hier Aspekte der Stadt-Land-Unterschiede, der sozialen Strukturen, der Arbeitslosigkeit und auch der Morbidität eine einflussreiche Rolle (s. Abbildung 2.2.1).

Frauen bekommen auch deutlich mehr Arzneimittel verordnet als Männer – auf je 100 Versicherte entfallen 937 Packungen für Frauen und „nur“ 763 Packungen für Männer. Dementsprechend sind auch die Mengen der einzelnen Dosierungen der jeweiligen Arzneimittel für Frauen und Männer unterschiedlich: Auf 100 Männer entfallen 48.600 DDD (definierte Tagesdosierungen), auf 100 Frauen 54.000. Dies bedeutet letztlich, dass im Jahre 2011 jeder männliche Versicherte in der BARMER GEK im Schnitt 7,6 Arzneimittelpackungen mit einem Wert von 411 Euro und einer Menge von 486 Dosierungen (pro DDD 0,85 Euro) verordnet bekommen hat, bei Frauen waren es 9,4 Arzneimittelpackungen mit einem Wert von 449 Euro und einer Menge von 540 Dosierungen (pro DDD 0,83 Euro). Insgesamt gesehen bekommen zwar Frauen mehr Arzneimittel verordnet, diese sind aber im Schnitt preisgünstiger als die Mittel für Männer. Diese Durchschnittswerte sind stark altersabhängig. Den etwa 100 bis 200 Tagesdosierungen, die 20- bis 40-Jährige verordnet bekommen, steht bei den 80- bis 85-Jährigen mit knapp über 1.600 Tagesdosierungen die 8-fache Dosierungsmenge gegenüber (s. Abbildung 1.1). Die Abbildung 1.1 zeigt auch, wie unterschiedlich die Kosten pro Dosierung ausfallen – Versicherte in den mittleren Altersgruppen (zwischen 20 und 50 Jahren) bekommen im Schnitt deutlich teurere Arzneimittel als ältere Versicherte. Bei den 30-jährigen Männern kostet die durchschnittliche Tagesdosierung (DDD) 2,17 Euro, bei den Frauen 1,94 Euro, in den Altersgruppen ab 60 Jahren kosten die Tagesdosierungen (DDD) für beide Geschlechter „nur noch“ zwischen 0,60 und 0,70 Euro (s. Abbildung 1.1 und Tabelle 2.2.1). Im höheren Alter werden vor allem „Volkskrankheiten“ wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Asthma oder Diabetes behandelt – und hierfür stehen in allen Bereichen kostengünstige Mittel für die Arzneimittelversorgung zur Verfügung.

Abbildung 2.2.1 Regionale Darstellung der Ausgaben in Euro pro 100 Versicherte im Jahr 2011



Im Jahresvergleich 2009 bis 2011 wird noch einmal deutlich, dass die Gesamtausgaben im Jahr 2011 nur marginal angestiegen sind – ganz im Gegensatz zu den Steigerungen im Jahre 2010 –, dass sich aber die Mengen der verordneten Mittel deutlich erhöhen, seit 2009 um circa 7 % (s. Abbildung 2.2.2).

Abbildung 2.2.2 Ausgaben und DDD pro 100 Versicherte der BARMER GEK für die Jahre 2009 bis 2011

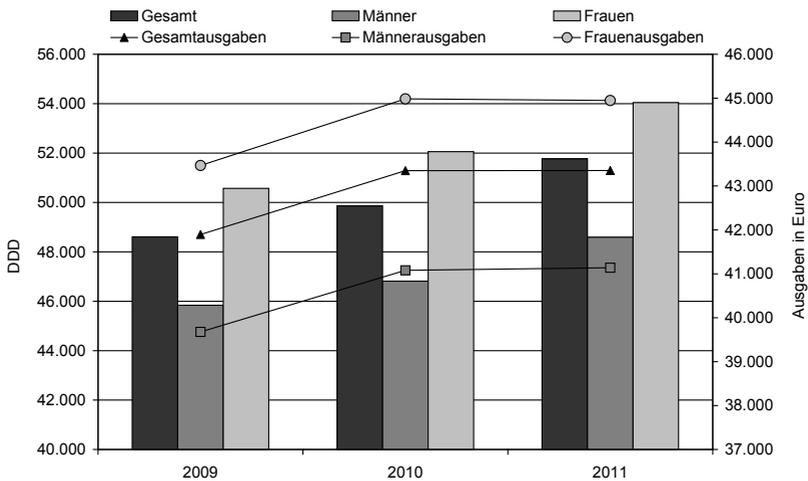


Tabelle 2.2.1 Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben pro DDD nach Alter und Geschlecht in 2011

Alter in Jahren	Versicherte	verordnete DDD	DDD pro Vers.	Ausgaben pro DDD in €
Männer				
0 bis unter 5	156.014	26.907.256,18	172,47	0,69
5 bis unter 10	151.023	42.758.102,51	283,12	0,48
10 bis unter 15	144.095	56.571.723,17	392,60	0,59
15 bis unter 20	133.510	30.925.608,59	231,64	0,94
20 bis unter 25	136.543	14.777.958,27	108,23	2,07
25 bis unter 30	133.025	19.303.429,38	145,11	2,20
30 bis unter 35	128.796	24.503.055,75	190,25	2,17
35 bis unter 40	111.639	27.925.471,78	250,14	1,87
40 bis unter 45	149.392	49.834.943,18	333,59	1,56
45 bis unter 50	187.611	84.912.334,50	452,60	1,33
50 bis unter 55	193.671	120.190.287,12	620,59	1,00
55 bis unter 60	194.878	162.608.164,82	834,41	0,83
60 bis unter 65	191.468	201.122.105,26	1.050,42	0,75
65 bis unter 70	174.826	216.184.123,24	1.236,57	0,72
70 bis unter 75	218.827	299.305.903,67	1.367,77	0,71
75 bis unter 80	144.148	221.636.282,97	1.537,56	0,69
80 bis unter 85	93.401	151.109.870,91	1.617,86	0,68
85 bis unter 90	45.590	72.242.542,80	1.584,61	0,65
90 bis unter 95	14.431	20.967.739,46	1.452,97	0,62
95 bis unter 100	2.655	3.285.401,78	1.237,44	0,59
100 und älter	305	297.962,40	976,93	0,59
Frauen				
0 bis unter 5	148.016	24.589.264,34	166,13	0,63
5 bis unter 10	142.413	39.283.703,33	275,84	0,39
10 bis unter 15	139.726	54.082.139,20	387,06	0,46
15 bis unter 20	181.647	68.051.879,86	374,64	0,58
20 bis unter 25	207.276	28.259.758,02	136,34	1,42
25 bis unter 30	198.132	27.988.873,08	141,26	1,94
30 bis unter 35	199.481	35.670.503,28	178,82	1,94

Tabelle 2.2.1 Fortsetzung

Alter in Jahren	Versicherte	verordnete DDD	DDD pro Vers.	Ausgaben pro DDD in €
35 bis unter 40	192.398	43.772.088,81	227,51	1,78
40 bis unter 45	270.796	79.724.582,65	294,41	1,55
45 bis unter 50	342.662	133.979.382,95	391,00	1,29
50 bis unter 55	349.376	185.868.524,70	532,00	1,05
55 bis unter 60	336.977	234.735.994,12	696,59	0,91
60 bis unter 65	320.469	273.483.096,02	853,38	0,81
65 bis unter 70	298.005	302.022.033,28	1.013,48	0,76
70 bis unter 75	377.138	443.238.676,23	1.175,27	0,72
75 bis unter 80	236.718	328.814.419,46	1.389,06	0,68
80 bis unter 85	165.543	250.364.454,64	1.512,38	0,63
85 bis unter 90	129.717	198.615.674,21	1.531,15	0,60
90 bis unter 95	54.027	79.399.362,79	1.469,62	0,58
95 bis unter 100	13.054	15.964.460,95	1.222,96	0,58
100 und älter	2.059	1.969.339,60	956,45	0,60

Die Tabelle 2.2.2 zeigt die weiteren Ausgaben in der Arzneimittelversorgung, die im Jahre 2011 durch Verordnungen zustande gekommen sind, für die in Arzneimittellisten keine Codierungskennzeichen vorgesehen sind. Dabei geht es z. B. um individuell angefertigte Rezepturen oder um Arzneimittel, die im Einzelfall aus dem Ausland importiert wurden. Der größte Anteil der Ausgaben entfiel mit 222 Mio. Euro auf Rezepturen, darin eingeschlossen sind vor allem die teuren Zubereitungen für Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen. Ausgaben von rund 120.000 Euro entfielen auf die Diamorphinbehandlung, die seit dem Jahre 2010 bei schweren und bisher erfolglos behandelten Suchterkrankungen zu Lasten der GKV für Patientinnen und Patienten ab 23 Jahren verschrieben werden darf. Nun kann also für bestimmte Süchtige neben der seit längerem praktizierten Methadon-Substitution auch eine Behandlung mit synthetischem Heroin angeboten werden, sofern bei ihnen zuvor andere Therapien versagt haben. Laut Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses kommen dafür aber nur Patienten im Alter über 23

Jahre in Frage, die seit mindestens fünf Jahren schwerstabhängig sind und zwei erfolglose Suchtbehandlungen hinter sich haben. Die Behandlung darf zudem nur in speziell darauf ausgerichteten Facheinrichtungen vorgenommen werden, in denen eine ärztliche Betreuung für mindestens zwölf Stunden gewährleistet ist. Diese Behandlung ist teurer als die Methadon-Substitution. So kostet eine Diamorphin-Tagestherapie rund 10 Euro, während eine Methadon-Zubereitung Kosten von 8,40 Euro ergibt. Die Methadon-Behandlung ist noch immer die am häufigsten angewendete Substitutionstherapie. Neben diesen Ausgaben für individuell hergestellte Rezepturen fallen auch Kosten für Verbandmittel, Hilfsmittel oder Kosten für importierte Arzneimittel an.

Tabelle 2.2.2 Abgerechnete Sonder-Pharmazentralnummern der BARMER GEK im Jahr 2011

Name	Ausgaben 2011	verordnete Packungen 2011
Individuell hergestellte Rezepturen	221.889.982,13	1.506.642
Individuell hergestellte parenterale Lösungen mit Monoklonalen Antikörpern	164.396.390,30	71.537
Verbandmittel/Pflaster ohne PZN	2.692.779,15	51.661
Methadon-Zubereitung	2.027.974,01	240.748
Hilfsmittel ohne PZN	1.738.527,26	195.993
Einzelimport	820.414,49	5.172
Verschreibungspf. AM ohne PZN	769.038,87	114.932
Beschaffungskosten	539.125,48	125.046
Stückelung	385.487,88	5.445
Nicht verschr.pfl. AM ohne PZN	225.246,79	25.448
Sonstige 9999er PZN	153.149,72	1.438
Mietgebühr	139.533,40	71.259
Diamorphingestützte Behandlung	118.950,77	486*
Homöopathika ohne PZN	18.079,79	1.474
Führung Medikationsprofil	125,00	26
Erstellung Arzneimitteldossier	82,88	8
Gesamt	395.914.887,92	2.417.315

* zumeist Sammelrezepte (monatlich)

Die einzelnen Marktsegmente bei den Arzneimittelausgaben

Betrachtet man in der Übersicht die Größenordnung der Segmente des BARMER GEK Arzneimittelmarktes insgesamt, so werden einige Auffälligkeiten auch gegenüber der GKV deutlich (s. Tabelle 2.2.3):

Tabelle 2.2.3 Marktsegmente der BARMER GEK 2011

	Ausgaben 2011 in €	Anteil in %	Packungen 2011	Anteil in %	verordnete DDD 2011	Anteil in %
Generika (nach WldO):						
nicht generikafähig	2.045.465.428,50	51,99	12.920.122	16,48	879.708.726,00	18,73
patentfreies Original (oder Quasi-Original)	546.843.165,56	13,90	8.567.423	10,93	430.101.087,19	9,16
Generikum	1.341.864.970,59	34,11	56.916.669	72,59	3.387.438.666,06	72,12
MeToo (nach WldO):						
kein Me-too-Präparat	3.107.435.849,74	78,99	61.178.345	78,03	3.127.387.098,67	66,58
Me-too-Präparat	826.737.715,37	21,01	17.225.869	21,97	1.569.861.380,62	33,42
Festbetrag (nach WldO):						
Kein Festbetrag	2.352.532.311,21	59,80	17.153.154	21,88	966.364.671,94	20,57
Festbetrag	1.581.641.253,42	40,20	61.251.060	78,12	3.730.883.807,31	79,43
Spezialpräparate (nach WldO):						
kein Spezialpräparat	2.689.724.031,04	68,37	76.110.153	97,07	4.582.531.928,39	97,56
Spezialpräparat	1.244.449.533,85	31,63	2.294.061	2,93	114.716.550,76	2,44

Generika

Nach wie vor entfällt der größte Anteil der Ausgaben mit 52 % auf die nicht generikafähigen Arzneimittel. Der Packungsanteil für diese Mittel macht allerdings nur 16,5 %, der Dosierungsanteil nur 18,7 % aus. Der größte mengenmäßige Anteil entfällt mit 72,6 % der Packungen und 72,1 % der Dosierungen auf Verordnungen aus dem Segment der Generika. Bei den Ausgaben kommt dieses Segment auf 34,1 % der Gesamtausgaben der BARMER GEK (In der GKV lagen die entsprechenden Werte im Jahre 2010 bei 71,1 % der Verordnungen und bei 34,7 % der Ausgaben.). Daneben gibt es noch einen kleinen Anteil (13,9 % der Ausgaben, 10,9 % der Packungen und 9,2 % der Dosierungen), der auf patentfreie Originalpräparate entfällt. Dieses Segment ist in der Regel durch Generika substituierbar. Von den rund 550 Mio. Euro, die auf dieses Segment entfallen, ließen sich durch „intelligente Substitutionen“ sicherlich rund 300 Mio. Euro einsparen. Auch der Generikaanteil ließe sich steigern: Quotierungen nach § 84 SGB V Absatz 1, Satz 2 sollten dafür sorgen, dass der Generikaanteil von derzeit rund 73 auf 85 % gesteigert wird, was ohne große Anstrengungen auf der Basis gezielter Informationen möglich sein dürfte.

Me-too/„Scheininnovationen“

Der Me-too-Anteil liegt bei der BARMER GEK ausgabenmäßig mit 827 Mio. Euro bei 21 %, mengenmäßig bei 22 % und nach den Dosierungsmengen bei 33,4 %. In der GKV liegt der Ausgabenanteil bei 18 %, die 2010 errechneten Einsparpotenziale durch die Substitution mit Generika oder preisgünstigeren therapeutisch als gleichwertig beurteilten Mitteln bei 45,5 %. Hier bestehen also erhebliche Wirtschaftlichkeitsreserven, analog zur GKV ergäben sich für die BARMER GEK Einsparvolumina von 376 Mio. Euro.

Tabelle 2.2.4 Top 20 der Me-too-Präparate der BARMER GEK im Jahr 2011

	Ausgaben 2011 in €	Anteil an den Gesamtausgaben in %
Seroquel	46.019.254,18	1,17%
Lyrica	39.478.649,90	1,00%
Zyprexa	29.538.217,96	0,75%
Atacand	20.319.475,09	0,52%
Novorapid	19.668.529,36	0,50%
Abilify	16.784.233,24	0,43%
Sifrol	16.571.271,84	0,42%
Femara	13.814.409,72	0,35%
Diovan	12.302.015,87	0,31%
Risperdal	12.096.710,65	0,31%
Blopress	11.762.221,42	0,30%
Votum	11.630.003,74	0,30%
Levemir	11.599.528,90	0,29%
Arcoxia	10.592.277,86	0,27%
Temodal	8.707.252,12	0,22%
Exelon	8.316.220,41	0,21%
Vesikur	8.039.150,21	0,20%
Tasigna	7.500.272,86	0,19%
Aromasin	6.913.433,95	0,18%
Reyataz	6.844.139,95	0,17%
Gesamt Top 20	318.497.269,23	8,10%

Festbetragsgeregelte Arzneimittel

Auf festbetragsgeregelte Arzneimittel entfallen in der BARMER GEK 40,2 % der Ausgaben und 78,1 % der Packungen. Dieses Marktsegment ist dem Generikasegment in seiner Größenordnung annähernd vergleichbar.

Spezialpräparate

Ein Segment, das besonderer Aufmerksamkeit bedarf, sind die Spezialpräparate, zu denen vor allem die neuen Biopharmazeutika gehören. Diese Mittel werden bevorzugt bei Rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Multipler Sklerose oder bei onkologischen Erkrankungen eingesetzt, oftmals auch mit einem Nutzen für die Patientinnen und Patienten. Auf diese Gruppe entfallen zwar nur 2,93% aller Verordnungen (mit einer Dosierungsmenge von 2,44%), aber 31,6% der Kosten. Es ist leider nicht unbedingt zu erwarten, dass das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) im Rahmen seiner Kosten-Nutzen-Bewertungen für „Entspannung“ bei den Ausgaben sorgen wird – die Diskussionen über die adäquaten Vergleichssubstanzen, die in der Evaluation von Kosten- und Nutzenaspekten als Referenz anzusehen sind, machen bei dieser Arzneimittelgruppe wegen des Solistencharakters der jeweiligen Mittel besondere Probleme. Man darf daher gespannt sein, ob das AMNOG in diesem Segment ähnlich erfolgreich sein kann wie bei chemisch-synthetisierten Arzneimitteln, bei denen sicherlich auf einfacherem Weg über eine Nutzen-, eine Zusatznutzen- und eine Kosten-Nutzen-Bewertung mit Blick auf eine adäquate ausgewählte Referenz entschieden werden kann. Einfach war die frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG bei dem Cholesterinsenker Pitavastatin (Livizo®). Die Firma Merckle Recordati verzichtete darauf, in einem Frühdossier einen möglichen Zusatznutzen „herbeizureden“. Stattdessen ging der Hersteller allen Problemen aus dem Weg und beantragte von sich aus die Aufnahme des Statins in eine Festbetragsgruppe. So einfach wird es bei vielen Spezialpräparaten nicht werden, weil zum Zeitpunkt der Zulassung weder ausreichende Hinweise zum Nutzen oder zum Zusatznutzen und schon gar keine adäquaten Vergleichsmöglichkeiten vorliegen. Hier zeigt sich dann auch das Dilemma zwischen der Zulassungsentscheidung nach dem Arzneimittelgesetz (efficacy) und der Nutzen- und Zusatznutzenanforderungen im SGB V (effectiveness) (v. a. § 35 b).

Tabelle 2.2.5 Top 20 der Spezialpräparate der BARMER GEK im Jahr 2011

	Ausgaben 2011 in €	Anteil an den Gesamtausgaben in %
Humira	81.551.138,71	2,07%
Enbrel	63.999.749,99	1,63%
Copaxone	48.510.571,35	1,23%
Rebif	48.391.773,02	1,23%
Avonex	41.223.063,75	1,05%
Glivec	37.881.494,35	0,96%
Clexane	33.622.651,61	0,85%
Betaferon	28.650.031,27	0,73%
Remicade	27.022.760,32	0,69%
Truvada	24.610.962,58	0,63%
Revlimid	20.427.569,55	0,52%
Tysabri	19.883.888,75	0,51%
Neulasta	18.838.900,11	0,48%
Prograf	16.762.070,53	0,43%
Aranesp	15.724.900,47	0,40%
Zometa	14.784.369,78	0,38%
Femara	13.814.409,72	0,35%
Sutent	13.423.108,74	0,34%
Tracleer	12.966.348,15	0,33%
Atripla	12.575.939,05	0,32%
Gesamt Top 20	594.665.701,80	15,12%

Dazu ein kurzer Exkurs:

Arzneimittel müssen, um in den Markt zu gelangen, den durch das Arzneimittelgesetz festgelegten Kriterien Unbedenklichkeit, Wirksamkeit („efficacy“) und pharmazeutische Qualität gerecht werden. Dies erfolgt im Rahmen einer, wie es im Gesetz heißt, Nutzen-Risiko-Abwägung, die seitens der Zulassungsbehörden auf Grundlage der vom Hersteller eingereichten Ergebnisse klinischer Studien vorgenommen wird. Fällt diese ungünstig aus, kann die Zulassung versagt werden.

Aus Sicht des Mediziners ist die Datenlage bzw. die beste verfügbare Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung aber eher unbefriedigend, da die vor der Zulassung durchgeführten klinischen Studien der Phase II bzw. III wenig aussagekräftig für die therapeutische Wirksamkeit neuer Arzneimittel unter Alltagsbedingungen sind („effectiveness“). Beispiel Onkologie: In klinischen Studien zur Evaluation onkologischer Arzneimittel sollten Endpunkte gewählt werden, die dem Therapieziel angepasst sind und die den Patientennutzen widerspiegeln. Meist gilt das Gesamtüberleben als aussagekräftigster Endpunkt, doch in bestimmten klinischen Situationen, z. B. in der Behandlung seltener Krankheiten und bei der Vorbehandlung von Krebserkrankungen (bei z. B. Bestrahlungen), sind die Endpunkte Lebensqualität und die Symptomkontrolle wichtiger als der Endpunkt Überleben. Endpunkte, die den Patientennutzen widerspiegeln, zeigen die Verringerung von Mortalität und Morbiditätsbelastung, Verbesserung der Lebensqualität, Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Zeit ohne Rezidiv. Die oft angewendeten Surrogatparameter (z. B. progressionsfreies Überleben) sind unpräzise, eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben kann in der Regel nicht nachgewiesen werden (Glaeske, 2008; Ludwig, 2009; Glaeske et al., 2010). Auf der Basis solcher Studien sind aber Ärztinnen und Ärzte kaum in der Lage, für ein Arzneimittel unmittelbar nach der Zulassung eine entsprechende Aufklärung für die Patientinnen und Patienten über den Nutzen des neuen Arzneimittels anzubieten und mit den Patienten eine gemeinsame Entscheidung über die therapeutische

Intervention zu treffen. Der patientenorientierte Nutzen ist auf Basis solcher Zulassungsstudien nicht ableitbar, insbesondere dann nicht, wenn in den klinischen Studien vor der Zulassung nicht einmal im Vergleich zu den bisher verfügbaren Mitteln patientenorientierte Ergebnisse wie z. B. Daten zur Lebensqualität erhoben wurden. Die absolute Wirksamkeit des Mittels wurde zwar untersucht (efficacy), wie das Arzneimittelrecht es verlangt, die relative Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln oder Interventionen ist aber auf diese Weise nicht zu bestimmen und schon gar nicht, in welchem Ausmaß sich der Nutzen des Mittels im Vergleich zum „Standard“ darstellt (effectiveness). Gründe hierfür sind u. a. das Design klinischer Studien (z. B. die Vergleichsintervention entspricht nicht der gegenwärtigen Standardbehandlung), strenge Einschlusskriterien (z. B. ältere Patienten und/oder Patienten mit Ko-Morbidität werden ausgeschlossen, ebenso Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion), die Auswahl nicht patientenrelevanter Endpunkte und die meistens auf wenige Wochen bis Monate begrenzten Untersuchungszeiträume mit unzureichender bzw. häufig auch fehlender Angabe zum follow up. Oft kommt es in diesem Zusammenhang zu einer Überschätzung der Wirksamkeit bei gleichzeitiger Unterschätzung der Risiken, weil die Größe der Studienpopulation nicht ausreicht, um seltene unerwünschte Wirkungen mit Sicherheit erkennen zu können (für eine Identifikation eines Risikos von 1:1.000 müssen mindestens 3.000, für die Identifikation eines Risikos von 1:10.000 mindestens 30.000 Patienten in eine Studie eingeschlossen werden). Problematisch sind auch die in der Zulassung akzeptierten Endpunkte: So lassen z. B. in der Onkologie Ansprechraten oder die Zeit bis zum Progress keine sicheren Aussagen über die Verbesserung des patientenorientierten Nutzens, und damit v. a. der Verringerung der Mortalität und Krankheitsbelastung und eine Verbesserung der Lebensqualität (siehe auch § 35 b SGB V) zu.

Die Nutzen-, aber auch die Risiko-Bewertung sind Prozesse, die nicht mit der Zulassung abgeschlossen sind, sondern den gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels umspannen. Daher sollte die „Zeit der Unsicherheit“

nach der Zulassung konsequent über zwei bis drei Jahre durch eine Versorgungsforschung begleitet werden, die im Mittelpunkt Fragen des patientenorientierten Nutzens und der Allokationsgerechtigkeit mit adäquater Methodik im Rahmen guter Studien beantworten kann (Pfaff et al., 2011). Man sollte nicht dem Irrtum verfallen, dass der § 25,5 des AMG, in dem als Versagensgrund für die Zulassung ein „ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis“ genannt ist, den Nutzen meint, der einem patientenorientierten Nutzen gleichzusetzen ist. Die Erkenntnisse bei der Zulassung sind einfach nicht so, dass aus den durch Ein- und Ausschlusskriterien charakterisierbaren Zulassungsstudien ein Nutzen für nach Alter, Geschlecht und Begleitkrankheiten unselektierten Gruppen von Patientinnen und Patienten ableitbar wäre, wie sie im klinischen Alltag in Krankenhäusern oder Praxen behandelt werden.

Diese Überlegungen haben ohne Zweifel auch Auswirkungen auf die derzeitigen Bewertungsprozeduren nach dem AMNOG. In vielen Fällen wird die geforderte Frühbewertung nur eine vorläufige Bewertung von relativem Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Mitteln und Maßnahmen sein können. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird daher oft genug, vor allem bei Arzneimitteln aus dem onkologischen Bereich, zusätzliche Studien nachfordern müssen, um im Rahmen einer „Spätbewertung“ (z. B. nach zwei bis drei Jahren) zu einer besser abgesicherten und möglichst abschließenden Bewertung zu kommen, die letztlich auch die Basis für Preisverhandlungen bildet. Hier könnten Studien aus der Versorgungsforschung eine nützliche Hilfe sein.

Etliche Publikationen weisen darauf hin (z. B. Eichler et al., 2008; Eichler et al., 2010), dass die bisher üblicherweise vorgelegten Studien zum großen Teil ungeeignet sind, um eine Bewertung des patientenorientierten Nutzens bei der Zulassung abschließend durchzuführen, die doch schließlich im Vergleich zu anderen Alternativen den Stellenwert des neuen Mittels in der Patientenversorgung bestimmen soll – auf Surrogaten sind keine endgültigen Bewertungen aufzubauen. Die Anforderungen im AMNOG

könnten allerdings dazu beitragen, den Anteil guter und aussagekräftiger Studien zu erhöhen, um die frühe Nutzenbewertung überhaupt positiv „überstehen“ zu können. Dies wäre dann allerdings nicht der geringste Nutzen der neuen gesetzlichen Regelungen.

Mehr Großpackungen – der Einfluss von Rabattverträgen?

Insgesamt wurden im Jahre 2011 mit 76,3 Mio. Arzneimittelpackungen 2,6% mehr verordnet als noch im Jahre 2010. Erstaunlich ist dabei der jährliche Zuwachs an Großpackungen (N3). Vergleicht man den Anteil im Jahre 2011 mit dem Anteil des Jahres 2010 ergibt sich eine Steigerung von 5,6%, während der Anteil der kleineren (N1) und mittleren Packungsgrößen (N2) mehr oder weniger gleich bleibt oder sogar sinkt. Auf die N3-Packungen entfällt in der Zwischenzeit mit 52,2% deutlich mehr als die Hälfte aller verordneten Arzneimittel (s. Abbildung 2.2.3 und Tabelle 2.2.6). Ein Grund für diesen Anstieg der größeren Packungen könnte darin liegen, dass im Rahmen von Rabattverträgen oft von Beginn der Behandlung an große Packungen verordnet werden, obwohl Patientinnen und Patienten zunächst mit kleineren Packungen „antherapiert“ werden sollten, damit bei einem Wechsel des Arzneimittels bei auftretenden Unverträglichkeiten oder Zweifeln an der Wirksamkeit nicht zu viele Tabletten, Kapseln oder Dragees weggeworfen werden müssen. Erst wenn der Nutzen der Therapie bei chronisch zu behandelnden Krankheiten klar und die Verträglichkeit gegeben ist, sollten Ärztinnen und Ärzte im Rahmen der dauerhaft notwendigen Therapie auf die im Vergleich zu kleineren Packungen meist wirtschaftlichen Großpackungen umstellen. Arzneimittel im Rahmen von Rabattverträgen gelten aber grundsätzlich als wirtschaftlich, die Mengenkomponente bleibt da oftmals außer Acht. Eine wirtschaftliche Arzneimitteltherapie muss aber sowohl die Dosierung und die Menge neben dem Preis berücksichtigen. Diese gemeinsam zu berücksichtigenden Aspekte scheinen durch die Rabattverträge ein wenig in den Hintergrund gedrängt worden zu sein – der Anstieg der Dosierungsmengen um 3,5% gegenüber dem deutlich niedrigen Anstieg der

Packungsmengen von 1,2% könnte letztlich also durch Rabattverträge zustande kommen, in denen keine klaren Regeln für die Mengenkompone-
 nte zu finden sind. Es wäre allerdings ein durchaus negativer Be-
 gleiteffekt, wenn durch die Rabattverträge nicht nur die Preissensibilität,
 sondern auch die Mengensensibilität der Ärztinnen und Ärzte litte. Dieser
 unaufhaltsam erscheinende Anstieg der Großpackungen N3 sollte daher
 weiterhin beobachtet werden. Derzeit werden vor allem Arzneimittel mit
 den Wirkstoffen Levothyroxin, Metoprolol, Ramipril, Simvastatin und Biso-
 proplol in den Großpackungen N3 verordnet (s. Tab. 3 im Anhang).

Abbildung 2.2.3 Verteilung der verordneten Packungsgrößen der BARMER GEK

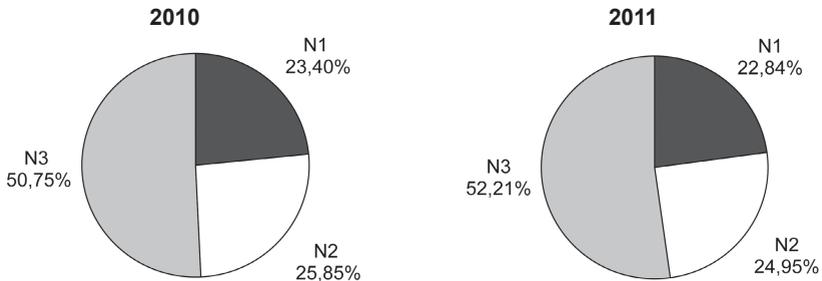


Tabelle 2.2.6 Anzahl verordneter Packungen nach Packungsgrößen in den Jahren 2010 und 2011 der BARMER GEK (Anzahl Präparate mit Normgröße 2010: 48.507 und 2011: 50.591)

Packungsgröße	2010	(Anteil in %)	2011	(Anteil in %)	Änderung zum Vorjahr in %
N1	17.397.000	(23,40%)	17.423.429	(22,84%)	+0,15
N2	19.218.098	(25,85%)	19.030.654	(24,95%)	-0,98
N3	37.730.240	(50,75%)	39.824.108	(52,21%)	+5,55
Gesamt	74.345.338		76.278.191		+2,60

Ausgaben sind abhängig vom Alter und vom Geschlecht

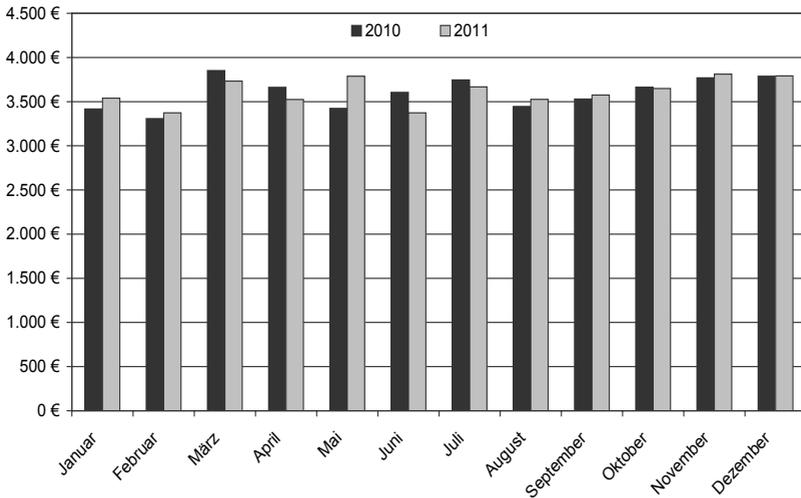
Es war schon darauf hingewiesen worden, dass die Ausgaben für die Arzneimittelversorgung auch abhängig sind vom Alter und vom Geschlecht der Versicherten. Die Tab. 1 im Anhang zeigt, dass in allen Altersgruppen mit Ausnahme der bis zu den 20-Jährigen der Anteil von Frauen deutlich höher ist als der von Männern. Insgesamt beträgt der Frauenanteil in der BARMER GEK damit 58,1 %, der Männeranteil dementsprechend 41,9 %. Die BARMER GEK ist daher als eine „Frauenkasse“ mit relativ hohem Altersdurchschnitt zu klassifizieren. Die Tabelle 2.2.7 zeigt die Zusammensetzung der BARMER GEK Versichertenpopulation, aufgeteilt nach Alter und Geschlecht und im Vergleich zur gesamten GKV. Erkennbar ist, dass gegenüber der GKV in allen Altersgruppen außer den 30- bis unter 55-Jährigen höhere Anteile versichert sind, bei den Frauen liegen die höheren Anteile vor allem in den Altersbereichen 45 bis unter 75 Jahre. Insbesondere die „hochbesetzten“ Altersgruppen bei Frauen im höheren Lebensalter führen dazu, dass das Durchschnittsalter in der BARMER GEK um nahezu ein Jahr höher liegt als in der GKV.

Übrigens sind die Ausgaben für Arzneimittel über das Jahr 2011 auch nicht gleichmäßig verteilt gewesen. Bei einer Analyse der Ausgaben für 100 Versicherte der BARMER GEK in den zwölf Monaten des Jahres 2011 fällt auf, dass besonders hohe Ausgaben in den Monaten März, Mai, Juli, November und Dezember anfallen (s. Abbildung 2.2.4 und Tab. 2 im Anhang). Gegenüber dem Vorjahr fällt vor allem der Mai durch einen besonders hohen Ausgabenunterschied auf (+10,66 %). Über das gesamte Jahr beträgt die Ausgabensteigerung aber lediglich 0,32 %. Ein plausibles „Muster“ lässt sich in diesen Unterschieden allerdings nicht erkennen, allenfalls der Hinweis, dass zum Ende eines Quartals (März, Dezember) in vielen Praxen noch finanzielle „Luft“ dazu führen könnte, Verordnungen, die im nächsten Quartal ohnehin anfallen, schon einmal vorzuziehen, wenn man damit keine Richtgrößengrenzen überschreitet.

Tabelle 2.2.7 Übersicht der Altersverteilungen bei der BARMER GEK (Stichtag 01.07.2011 KM 6-Statistik) und der GKV (Stand 30.04.2012 KM 6-Statistik) im Jahr 2011

Altersgruppen	GKV 2011	Anteil in %	BARMER GEK 2011	Anteil in %
Männer				
0 bis unter 15	4.624.158	14,11	527.347	14,81
15 bis unter 20	1.834.401	5,60	213.840	6,01
20 bis unter 25	2.130.787	6,50	247.235	6,94
25 bis unter 30	2.089.354	6,38	237.578	6,67
30 bis unter 35	2.018.555	6,16	214.790	6,03
35 bis unter 40	1.864.174	5,69	172.596	4,85
40 bis unter 45	2.458.497	7,50	222.473	6,25
45 bis unter 50	2.842.645	8,68	268.316	7,54
50 bis unter 55	2.562.520	7,82	258.418	7,26
55 bis unter 60	2.182.477	6,66	240.985	6,77
60 bis unter 65	1.916.486	5,85	223.223	6,27
65 bis unter 70	1.586.880	4,84	195.333	5,49
70 bis unter 75	2.005.751	6,12	234.154	6,58
75 bis unter 80	1.346.037	4,11	149.022	4,19
80 bis unter 85	830.044	2,53	94.103	2,64
85 bis unter 90	355.198	1,08	44.753	1,26
90 und mehr	119.698	0,37	16.146	0,45
Gesamt	32.767.662		3.560.312	
Frauen				
0 bis unter 15	4.395.515	11,93	500.871	9,91
15 bis unter 20	1.743.458	4,73	206.915	4,09
20 bis unter 25	2.113.210	5,74	271.738	5,38
25 bis unter 30	2.134.838	5,79	270.977	5,36
30 bis unter 35	2.137.346	5,80	266.521	5,27
35 bis unter 40	2.037.902	5,53	253.172	5,01
40 bis unter 45	2.706.849	7,35	354.399	7,01
45 bis unter 50	3.095.440	8,40	434.545	8,60
50 bis unter 55	2.818.539	7,65	417.786	8,26
55 bis unter 60	2.454.860	6,66	387.216	7,66
60 bis unter 65	2.210.316	6,00	358.171	7,08
65 bis unter 70	1.885.043	5,12	325.484	6,44
70 bis unter 75	2.478.737	6,73	400.278	7,92
75 bis unter 80	1.832.367	4,97	245.184	4,85
80 bis unter 85	1.384.693	3,76	168.275	3,33
85 bis unter 90	941.338	2,56	128.568	2,54
90 und mehr	471.629	1,28	65.275	1,29
Gesamt	36.842.080		5.055.375	

Abbildung 2.2.4 Ausgaben der BARMER GEK pro 100 Versicherte nach Abrechnungsmonaten in Euro



Jedes Jahr erstaunlich sind die Verteilungsmuster für die Arzneimittelausgaben im Bezug auf den Anteil der Patientinnen und Patienten resp. der Versicherten (s. Tabelle 2.2.8 und Abbildung 2.2.5).

So entfallen 30 % aller Arzneimittelausgaben auf 1 % der Versicherten, die als Patientinnen oder Patienten überhaupt Arzneimittel bekommen (von den 9,1 Mio. Versicherten bekamen während des Jahres 2011 rund 7 Mio. (77,3%)) Arzneimittel verschrieben. Nimmt man die Versichertenanzahl insgesamt als Bezugsgröße, so entfallen diese 30 % der Gesamtausgaben in Höhe von 3,94 Mrd. Euro auf nur 0,75 % der Versichertenpopulation der BARMER GEK.

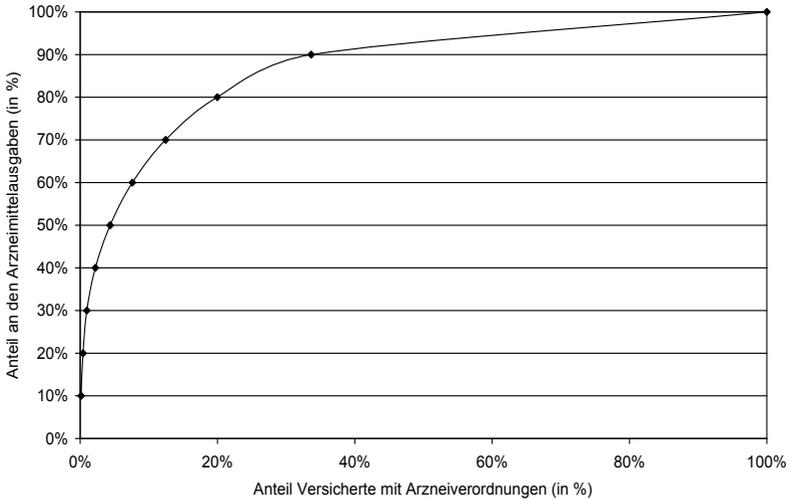
50 % der Ausgaben entfallen auf 4,4 % der Versicherten, die Arzneimittel bekommen haben, 80 % entfallen auf 20 % der Arzneimittelpatienten. Diese Asymmetrie muss bei den Kassen Strategien von Managed Care in Gang setzen, um zum einen die Transparenz und Effizienz bei ko-

stenintensiven Verordnungsverläufen zu verbessern und zum anderen, um nach Möglichkeiten zu suchen, diesen relativ wenigen, aber kostenintensiven Patientinnen und Patienten zusätzliche Hilfe im Ablauf ihrer medizinischen Versorgung anzubieten. Disease Management Programme waren zur Verbesserung der Versorgung bei „Volkskrankheiten“ wie Diabetes und Asthma gedacht, Managed Care oder Case Management könnten bei spezielleren Versorgungsproblemen wie bei onkologischen Erkrankungen, bei Multipler Sklerose oder Rheumatoider Arthritis für die Patienten und die BARMER GEK von Nutzen sein.

Tabelle 2.2.8 Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2011

Anteil an den Arzneimittelausgaben Gesamt: 3.934.173.564,66€	Anteil Personen mit Arzneimittelausgaben (n=7.011.478)		Anteil Versicherte (n=9.074.877)
10%	0,14%	(n=9.480)	0,10%
20%	0,42%	(n=29.149)	0,32%
30%	0,97%	(n=68.221)	0,75%
40%	2,22%	(n=155.353)	1,71%
50%	4,36%	(n=305.916)	3,37%
60%	7,61%	(n=533.469)	5,88%
70%	12,44%	(n=872.364)	9,61%
80%	19,98%	(n=1.400.655)	15,43%
90%	33,64%	(n=2.358.863)	25,99%
100%	100,00%	(n=7.011.478)	77,26%

Abbildung 2.2.5 Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2011



2.2.1 Und was wird verordnet?

Zur Evidenz und Effizienz des BARMER GEK Arzneimittelmarktes

Arzneimittel gehören, richtig angewendet, zu den wirksamsten Instrumenten ärztlicher Hilfe. Ihr Einsatz reicht von akuten Gesundheitsstörungen über chronische Krankheiten, der Verhinderung und Verzögerung kurzfristiger und ferner Krankheitskomplikationen bis zur rein palliativen Schmerztherapie. Die Hoffnungen vieler an schwerwiegenden bisher nur symptomatisch behandelbaren Krankheiten leidender Patienten richten sich auf die Entwicklung neuer Medikamente. Der Einsatz von Pharmaka in der medizinischen Versorgung bewegt sich aber im Spannungsfeld der Problemfelder Qualität und Kosten: Unter-, Über- und Fehlversorgung sowie Verschwendung von finanziellen Ressourcen zu Lasten der Beitragszahler, Versicherten und Patientinnen und Patienten sind immer noch an der Tagesordnung in unserer Arzneimittelversorgung. Die Gründe hierfür

liegen oftmals in der Informationssteuerung und dem Produktmarketing pharmazeutischer Hersteller, die vor oder nach der Markteinführung eines Arzneimittels darauf abzielen, im Bewusstsein der verordnenden Ärzte und der Verbraucher das zu behandelnde Krankheitsbild sowie den Produktnamen oder den Herstellernamen zu verankern. Im Vorfeld der Markteinführung eines neuen Medikaments wird häufig versucht, den Eindruck eines (objektiven) Bedarfs zu erwecken, auf den Verordnende und potenzielle Endverbraucher mit dem Wunsch nach einer Lösung reagieren sollen. Informationen zu Krankheiten und Medikamenten werden gezielt selektiert und über den Lebenszyklus eines Produkts in unterschiedlichen Strategien vermittelt. Dazu gehören u. a.

- das Erstellen vielfältiger Pressematerialien, die teilweise direkt von den Medien verwendet werden; entsprechende Berichte lenken die Aufmerksamkeit auf die fokussierte „Krankheit“ und die passenden „Therapieoptionen“,
- das Sponsoring von „unabhängigen Experten“, „wissenschaftlichen“ Symposien und anderen Informations- und Fortbildungsveranstaltungen bis hin zu internationalen Konsensuskonferenzen,
- das Entsenden von Pharmareferenten, die in Praxen und Krankenhäusern Informationen zu bestimmten Produkten bereitstellen,
- die Finanzierung von so genannten Anwendungs-Beobachtungs-Studien, deren Ergebnisse nicht immer wissenschaftlich wertvoll sind und die teilweise selektiv publiziert werden,
- die Unterstützung (bis hin zur Gründung) von Selbsthilfeorganisationen, aus deren Reihen bei Bedarf Betroffene für Auskünfte zur Verfügung stehen und
- die Initiierung und Beteiligung an „Aufklärungskampagnen“ zu absatzrelevanten Gesundheitsstörungen.

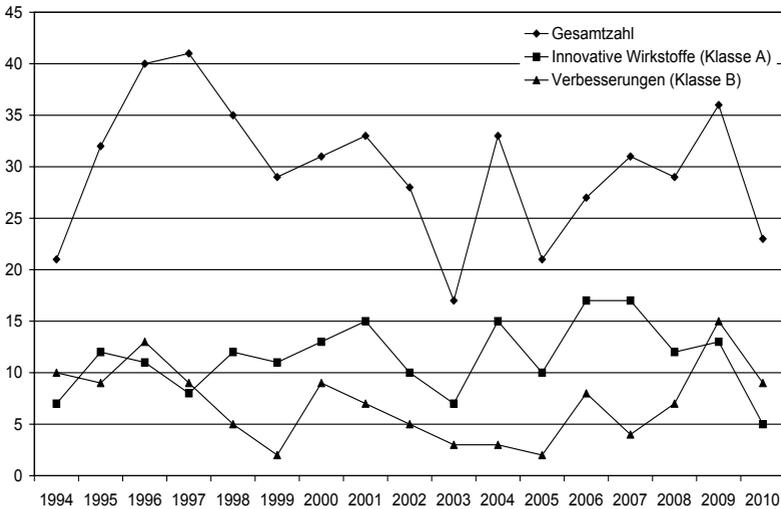
Nicht alle neuen Arzneimittel leisten aber auch einen Beitrag zum therapeutischen Fortschritt. So ließen sich in der Gruppe der 507 zwischen 1994 und 2010 neu auf den Markt gebrachten Arzneiwirkstoffe nur bei 195 (38,5 %) ein therapeutischer Fortschritt oder zumindest ein Zusatznutzen gegenüber den bisher angebotenen Mitteln feststellen, bei 120 Wirkstoffen (23,7 %) wurde zumindest ein technologischer Vorteil gegenüber den bisher verfügbaren Mitteln gesehen, der den Patientinnen und Patienten eine Therapie erleichtert (z. B. Pflaster- oder Sprayzubereitungen statt Tabletten für Patienten mit Schluckbeschwerden oder Tablettenzubereitungen statt Injektionen) (s. Tabelle 2.2.9). Daraus folgt, dass aber bei rund zwei Fünftel der Mittel (rund 38 %) kein zusätzlicher Vorteil gegenüber den bereits bisher angebotenen Mitteln anerkannt werden konnte. Die Zulassung bietet eben noch keine ausreichende Sicherheit für einen nachgewiesenen patientenorientierten therapeutischen Nutzen (s. auch Exkurs Seite 52). Die Abbildung der neu auf den Markt gebrachten Arzneimittel zeigt immer wieder große Unterschiede in den einzelnen Jahren – die Anzahl der neu im Markt angebotenen Mittel schwankt zwischen 17 im Jahre 2003 und 41 im Jahre 1997. Im Jahre 2010 wurden 23 neue Wirkstoffe angeboten. Ab dem 01.01.2011 gilt das neue AMNOG mit der neu geregelten Frühbewertung, die zu einer bisher nicht angewandten Nutzen-, Zusatznutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung führt. Diese neuen Regeln bilden ohne Zweifel eine große Herausforderung für die pharmazeutischen Hersteller. Man darf gespannt sein, wie sich in Zukunft der Markt der neuen Arzneimittel entwickeln wird.

Tabelle 2.2.9 Markteinführung innovativer Arzneistoffe mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe

	Gesamtzahl	Innovative Wirkstoffe		Verbesserungen	
		Klasse A	(Anteil in %)	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%)
2009	36	13	(36,11%)	15	(41,67%)
2010	23	5	(21,74%)	9	(39,13%)
Gesamt	507	195	(38,46%)	120	(23,67%)

Quelle: nach Fricke & Schwabe, 2011, S. 44, eigene Ergänzungen

Abbildung 2.2.6 Neu eingeführte Arzneimittel der Jahre 1994 bis 2010



Quelle: nach Fricke & Schwabe, 2011, S. 44

Marketing für neue Arzneimittel

Der Einsatz von Marketingstrategien ist, solange sie sich im Bereich der Legalität befinden, das „gute Recht“ der Hersteller. Allerdings gibt es immer wieder Verstöße gegen geltendes Recht durch einzelne Hersteller oder deren Referenten. Dass die Vermeidung der damit verbundenen negativen Publicity ein Anliegen der Pharmaindustrie ist, zeigt die Gründung des Vereins „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie“ am 16. Februar 2004 durch den Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa), der den Umgang zwischen Pharmaunternehmen und Ärzten regeln und kontrollieren soll. Selbstkontrolle oder Verhaltensempfehlungen können jedoch einen entsprechenden gesetzlichen Rahmen und die Sanktionierung von Verstößen nicht voll ersetzen. In diesem Zusammenhang geht es letztlich um die Grenze zwischen legalen Marketingaktivitäten und der Korruption. „Dabei besteht die Grundstruktur der Korruption in einem Geber und einem Nehmer. Die aktive Form besteht im Anbieten, Versprechen und Gewähren eines Vorteils, die passive Form in der Annahme des

Vorteils, die mit regelwidrigen, nicht sachgerechten und bevorzugenden Entscheidungen verbunden ist.“ (Herzog, 2011, S. 130).

Anwendungsbeobachtungen als Einfallstor für neue Arzneimittel

Im Bereich der Arzneimittelversorgung geraten pharmazeutische Hersteller sowie Ärztinnen und Ärzte immer wieder in den Mittelpunkt dieser Diskussionen oder „schrammen haarscharf“ durch bestimmte Aktivitäten und Verbindungen am Vorwurf der Korruption vorbei. Wie anders wird der Rang bestimmter Arzneimittel auf der Liste der umsatzstärksten Mittel nachvollziehbar, deren Nutzen und Zusatznutzen unklar bleibt, wenn nicht z. B. Angebote pharmazeutischer Hersteller für die Durchführung von wissenschaftlich fragwürdigen, aber finanziell für Ärztinnen und Ärzte interessante Anwendungsbeobachtungen die Verordnung bestimmter Mittel fördern würde („gekaufte Verordnungen“), unterstützt durch die Bewerbung der jeweiligen Produkte durch bekannte Wissenschaftler und Kliniker, die allerdings ihrerseits von den jeweiligen Herstellern bezahlte Experten sind („Mietmäuler“ oder „habilitierte Pharmaberater“)? Je nach Arzneimittelpreisen können pro neu eingestelltem oder – besser noch – von einem Konkurrenzpräparat auf das neue Produkt umgestellten Patienten 80 bis 500 Euro, oft auch mehr, „eingesteckt“ werden – nach der Korruptionsdefinition häufig genug „nicht sachgerechte und bevorzugende“ Entscheidungen, wenn die Patienten gut auf ein Arzneimittel eingestellt waren. Bekannt geworden sind auch „Fortbildungsveranstaltungen“ im Spreewald mit gleichzeitigen lustigen Bootsfahrten und Grillparties oder die Einflussnahme mit hohen Honoraren oder hochwertigen Geschenken auf die Medikamentenentscheidungen von Ärztinnen und Ärzten durch Firmen wie Novartis, Trommsdorff oder ratiopharm.

Noch immer sind rund 15.000 bis 16.000 Pharmareferenten unterwegs, um etwa 70.000 vielverordnende und für die Pharmabranche lukrative Ärztinnen und Ärzte, vor allem Allgemeinmediziner und Internisten, zu besuchen. 25 Millionen Kontakte kommen da im Jahr zusammen, man-

che Arztpraxen versuchen sich auf eher skurrile Art vor den immerwährenden Heimsuchungen zu schützen. So hatte ein Arzt den Hinweis an seine Praxistür geheftet: „Jeder dritte Pharmareferent wird erschossen, zwei waren schon da!“ Mit rund 80 bis 120 Euro wird ein solcher Besuch bewertet – von Personalkosten bis hin zu kleinen Aufmerksamkeiten oder größeren Einladungen. Es werden 3 Mrd. Euro ausgegeben, um Ärzten ganz bestimmte Arzneimittel bevorzugt in die Feder zu drücken (Glaeske, 2011b).

Es liegen zahlreiche empirische Befunde aus internationalen Studien in Industrieländern darüber vor, dass die Marketingmaßnahmen der Pharmaunternehmen erfolgreich sind (Lexchin, 1997). Dies trifft in besonderem Maße auf die Tätigkeit der Pharmareferenten zu. Je häufiger Ärzte Vertriebsagenten sehen,

- desto eher sind sie geneigt, Arzneimittel in Fällen einzusetzen, in denen eine nichtmedikamentöse Therapie die beste Option ist,
- desto häufiger vertreten sie Ansichten, die eher den Angaben aus der Werbung als denen in wissenschaftlichen Publikationen entsprechen,
- desto wahrscheinlicher ist es, dass sie Antibiotika unangemessen verschreiben,
- desto unwahrscheinlicher ist es, dass sie Generika rezeptieren und
- desto wahrscheinlicher verordnen sie teure Medikamente auch dann, wenn vergleichbar wirksame, aber billigere verfügbar sind.

Ärzte sind sich zwar der werbenden, verzerrenden Darstellung der produktbezogenen Informationen bewusst. Sie leugnen jedoch – trotz gegenteiliger empirischer Befunde – häufig, dass diese ihr Verhalten beeinflussen (Lieb & Brandtönnies, 2010). Sie glauben vielfach an ihre persönliche Immunität gegenüber den Marketingmaßnahmen der Industrie. Wie kann es aber sein, dass schon lange kritisch diskutierte Produkte noch immer

ganz weit vorne rangieren, wenn es um den Umsatz solcher Mittel geht – Beispiel Seroquel[®], Lyrica[®] oder Inegy[®] (s. Tabelle 2.2.10)? Pharmareferenten überzeugen offenbar mehr als die publizierte Evidenz!

Tabelle 2.2.10 Industriumsätze der führenden Arzneimittel in Deutschland im Jahr 2011

Rang	Präparat (Wirkstoff)	Anwendungsgebiet	Umsatz 2011 in Mio. Euro	[+/-] gegenüber 2010 in %
1	Humira (Adalimumab)	Rheuma u.a.	415,2	+15,6
2	Enbrel (Etanercept)	Rheuma u.a.	307,3	+6,9
3	Glivec (Imatinib)	Krebs	245,8	+7,6
4	Spiriva (Tiotropium)	COPD	233,1	+8,1
5	Rebif (Interferon β -1a)	MS	228,6	+7,1
6	Seroquel (Quetiapin)	Schizophrenie u.a.	223,9	+28,9
7	Lyrica (Pregabalin)	Epilepsie / Neuropathie	216,3	+15,7
8	Symbicort (β-2-Agonist + Corticoid)	Asthma / COPD	194,6	-6,3
9	Avonex (Interferon β -1a)	MS	157,5	+2,0
10	Lucentis (Ranibizumab)	Netzhauterkrankungen	153,2	+100,0
11	Viani (β-2-Agonist + Corticoid)	Asthma / COPD	148,5	-15,1
12	Inegy (Simvastatin + Ezetimib)	Lipidsenker	145,3	-3,2
13	Lantus (Analog-Insulin)	Diabetes	139,0	+5,9
14	Clexane (Enoxaparin)	Thromboseprophylaxe	137,8	+17,5
15	Zyprexa (Olanzapin)	Schizophrenie u.a.	132,3	+99,2
16	Copaxone (Glatiramer)	MS	132,2	-29,9
17	Truvada (Emtricitabin + Tenofovir)	HIV / AIDS	131,7	+38,6
18	Betaferon (Interferon β -1b)	MS	128,1	+2,2
19	Keppra (Levetiracetam)	Epilepsie	127,3	-3,4
20	Targin (Oxycodon + Naloxon)	Starke Schmerzen	111,7	+13,9
Gesamtmarkt Industriumsatz 2011			26.308,4	+1,5
Gesamtpackungsmarkt 2011			1,53 Mrd. Packungen	+1,0

Quelle: nach IMS, 2012

Auf die zwanzig „Blockbuster“-Produkte (Hochumsatzprodukte) der Tabelle 2.2.10, die auch allesamt zu den umsatzstärksten in der GKV gehören, entfallen mit 3,7 Mrd. Euro bereits rund 14,1% des gesamten Umsatzes – eine auffällige Konzentration auf wenige Produkte und wenige Firmen, verbunden zum Teil mit erheblichen Umsatzsteigerungen seit dem vergangenen Jahr, obwohl kostengünstigere Alternativen verfügbar sind (z. B. für Mittel Lyrica® (+15,7%), Seroquel® (+28,9%), oder Inegy® (endlich -3,2 %)). Das Kostenbewusstsein vieler Ärztinnen und Ärzte wird wahrscheinlich auch hier durch die absatz- und umsatzfördernde Tätigkeit von Pharmareferenten beeinflusst (Glaeske, 2010a; Wiesner & Lieb, 2011).

Für Lyrica® sind belegte Vorteile bisher nicht eindeutig, der Preisunterschied zu Mitteln mit Gabapentin (Tagesdosierungskosten 4,90 Euro zu 1,79 Euro) oder zu Carbamazepin (4,90 Euro zu 0,53 Euro) macht eine Diskussion von Effektivität und Effizienz dringend erforderlich (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2007). Bei diabetischer Neuropathie besteht nach wie vor ein Mangel an Vergleichsdaten, bisher sind vor allem placebokontrollierte Studien publiziert worden (Finnerup et al., 2010). Und letztlich bleibt unklar, ob der Lyrica®-Wirkstoff Pregabalin einen Vorteil gegenüber Gabapentin oder Amitriptylin aufweist (Chong & Hester, 2007). Lyrica® wurde wegen der unklaren Nutzensituation auch in die Me-too-Liste der KV Nordrhein aufgenommen. Die gleichen Zweifel gelten für Seroquel®. Studien zeigen keinen wirklichen Unterschied zu typischen Neuroleptika, die bereits seit langem als Generika verfügbar sind (Leucht et al., 2009). Die firmenunabhängig durchgeführte CATIE-Studie zeigte in einem praxisnahen Vergleich keinen Vorteil des Atypikums Quetiapin (Liebermann et al., 2005). Auch die unerwünschten Wirkungen mahnen zu einer sorgfältigen Anwendung (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2006). Die Unterschiede in den Tagesdosierungskosten sind erheblich – 8,20 Euro gegenüber Mitteln, die zwischen 0,50 und 2,50 Euro kosten.

Auch die Umsätze für Inegy® bleiben trotz des geringen Umsatzrückgangs ärgerlich. Rund acht Jahre nach Markteinführung liegen für dieses Mittel in der Hauptindikation zur Cholesterinsenkung noch immer keine überzeugenden Belege für einen Zusatznutzen gegenüber Simvastatin allein vor, das Mittel ist in den Tagesdosierungskosten rund sieben- bis achtmal teurer (Kastelein et al., 2008; alle genannten Tagesdosierungskosten aus Schwabe & Paffrath, 2011).

Die BARMER GEK Top 20

Es kann nicht erstaunen, dass die Rangfolge der Arzneimittel im BARMER GEK Arzneimittelmarkt ganz ähnliche Rangfolgen aufweist wie die der Industriestatistiken, nur die Rangplätze sind leicht unterschiedlich:

Nach Umsätzen (s. Tabelle 2.2.11) führen wie im vergangenen Jahr die Mittel Humira® und Enbrel® die Liste an, mit beträchtlichen Umsatzzuwächsen (14,55% resp. 7,18%). Copaxone® und Rebif® haben gegenüber dem Jahre 2010 die Plätze getauscht. Das schon kritisierte Präparat Seroquel® mit dem Wirkstoff Quetiapin rangiert mit einem Zuwachs von 11,84% auf Platz 5, das als Me-too-Produkt klassifizierte Mittel Lyrica® mit einem Zuwachs von 12% auf Platz 7. Hier müssen dringend firmenunabhängige Informationen für einen Rückgang der Ausgaben für diese Arzneimittel sorgen. Inegy®, ein ebenfalls im Bezug auf seinen Nutzen stark kritisierendes Produkt, hat zwar Umsatzanteile verloren, belastet die BARMER GEK Ausgaben aber noch immer mit 23,5 Mio. Euro. Etwa 40 bis 50 Mio. Euro ließen sich einsparen, wenn statt Seroquel® ein bewährtes Neuroleptikum wie z. B. Perphenazin, statt Lyrica® ein bewährter Wirkstoff wie Gabapentin und statt Inegy® ein Simvastatin-Generikum verordnet würde. Informationskampagnen zugunsten einer solchen Substitution erscheinen dringend überfällig. Die meisten übrigen führenden Mittel auf der Umsatzliste gehören zu den so genannten Spezialpräparaten und können, richtig eingesetzt, Vorteile für Patientinnen und Patienten mit Rheumatoider Arthritis, MS, Psoriasis oder auch Krebserkrankungen haben.

Tabelle 2.2.11 Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2011 (Top 20 nach Ausgaben

Präparate-Kurzname	Ausgaben in €	Anteil an den Gesamtausgaben in %	Änderung zum Vorjahr in %	Rang 2011	(2010)
Humira	81.551.138,71	2,07	+14,55	1	(1)
Enbrel	63.999.749,99	1,63	+7,18	2	(2)
Copaxone	48.510.571,35	1,23	+4,84	3	(4)
Rebif	48.391.773,02	1,23	+1,07	4	(3)
Seroquel	46.019.254,18	1,17	+11,84	5	(5)
Avonex	41.223.063,75	1,05	+6,64	6	(7)
Lyrica	39.478.649,90	1,00	+11,98	7	(9)
Symbicort	39.196.848,92	1,00	-1,06	8	(6)
Glivec	37.881.494,35	0,96	+2,40	9	(8)
Spiriva	35.790.470,83	0,91	+8,34	10	(11)
Clexane	33.622.651,61	0,85	+15,12	11	(15)
Zyprexa	29.538.217,96	0,75	-12,97	12	(10)
Betaferon	28.650.031,27	0,73	-6,96	13	(13)
Remicade	27.022.760,32	0,69	+8,79	14	(18)
Viani	26.225.683,93	0,67	-17,50	15	(12)
Truvada	24.610.962,58	0,63	+11,94	16	(21)
Inegy	23.541.654,19	0,60	-2,77	17	(19)
Keppra	21.146.604,02	0,54	-20,27	18	(16)
Lantus	20.848.474,80	0,53	+8,36	19	(23)
Revlimid	20.427.569,55	0,52	+42,06	20	(41)

Bei der Rangfolge nach der Anzahl der Verordnungen oder nach den Mengen der verordneten Tagesdosierungen (s. Tabellen 2.2.12 und 2.2.13) liegen die typischen Wirkstoffe, die üblicherweise als Generika bei den großen „Volkskrankheiten“ eingesetzt werden auf den ersten 20 Plätzen, wie z. B. bei Herz-Kreislaufkrankungen (z. B. Metoprolol, Bisoprolol, Ramipril, Amlodipin etc.), bei Magenbeschwerden (z. B. Pantoprazol oder Omeprazol), bei Schmerzen (z. B. Ibuprofen oder Diclofenac) oder bei

Schilddrüsenerkrankungen (z.B. L-Thyroxin). Noch immer ansteigend sind die Verordnungsmengen für Novaminsulfon (Platz 3: +57,14 % zum Vorjahr; Platz 20: +8,1 % zum Vorjahr). Diese in der ambulanten Versorgung unerwünschte Renaissance des Wirkstoffes Metamizol könnte zu einem Anstieg von unerwünschten Wirkungen führen. Auf die Gefahr der Sensibilisierung, der Auslösung von Agranulocytosen und von Schockreaktionen nach einer i.v.-Gabe ist schon oft hingewiesen worden. Diese unerwünschten Wirkungen waren auch der Grund für Indikationseinschränkungen: Das Mittel soll nur noch bei sonst nicht beherrschbaren Schmerz- und Fieberzuständen eingesetzt werden. Es wird vermutet, dass diese Einschränkungen in der ständig steigenden ambulanten Anwendung nicht ausreichend berücksichtigt werden (Böger & Schmidt, 2011).

Tabelle 2.2.12 Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2011 (Top 20 nach Anzahl der Verordnungen)

Präparate-Kurzname	Anzahl Verordnungen	Anteil an den Gesamtverordnungen in %	Änderung zum Vorjahr in %	Rang 2011	(2010)
MetoHEXAL/Metosucc HEXAL	1.052.265	1,37	+6,52	1	(1)
L-Thyroxin Henning	1.018.585	1,33	+10,39	2	(2)
Novaminsulfon-ratiopharm	822.432	1,07	+57,14	3	(8)
Euthyrox	671.142	0,87	-1,92	4	(3)
L-Thyrox HEXAL	594.185	0,77	+11,37	5	(6)
SimvaHEXAL	572.297	0,75	-7,66	6	(4)
Pantoprazol HEXAL	545.485	0,71	+3,02	7	(7)
Ibuprofen AL	529.076	0,69	+7,62	8	(9)
IbuHEXAL/Ibu Lysin HEXAL	512.314	0,67	+7,67	9	(11)
Ibuflam Lichtenstein	493.789	0,64	+53,60	10	(21)
BisoHEXAL	467.369	0,61	+0,83	11	(12)
Ramipril HEXAL	442.097	0,58	+0,40	12	(14)
Pantoprazol AL	440.948	0,57	+75,59	13	(31)
Diclac	426.530	0,56	-10,82	14	(10)
Diclofenac-ratiopharm	421.403	0,55	+9,95	15	(17)
Omep	416.539	0,54	-25,53	16	(5)
Amlodipin HEXAL	401.701	0,52	-0,03	17	(15)
Metamizol HEXAL	378.535	0,49	-17,81	18	(13)
Thyronajod	362.773	0,47	+1,75	19	(18)
Novaminsulfon Lichtenstein	354.530	0,46	+8,10	20	(20)

Tabelle 2.2.13 Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2011 (Top 20) nach Anzahl der verordneten DDD

Präparate-Kurzname	verordnete DDD	Anteil an allen verordneten DDD in %	Änderung zum Vorjahr in %	Rang 2011	(2010)
Elmex Gelee	162.353.131,89	3,46	+3,83	1	(1)
Ramipril HEXAL	100.197.795,14	2,13	+0,34	2	(2)
L-Thyroxin Henning	62.214.902,99	1,32	+8,69	3	(4)
Ramipril AL	62.126.750,00	1,32	+15,62	4	(5)
Pantoprazol HEXAL	59.310.225,00	1,26	+16,46	5	(8)
Rami Lich	57.702.740,00	1,23	+35,64	6	(10)
SimvaHEXAL	56.609.256,87	1,21	-3,96	7	(3)
MetoHEXAL/Metosucc HEXAL	55.950.686,14	1,19	+5,16	8	(6)
Amlodipin HEXAL	51.954.827,58	1,11	+0,19	9	(7)
Pantoprazol AL	44.237.191,00	0,94	+100,29	10	(27)
Atacand	43.143.821,00	0,92	+4,26	11	(11)
Ramipril AbZ	43.030.650,00	0,92	+120,14	12	(29)
Euthyrox	40.108.772,69	0,85	-1,49	13	(12)
Ramipril-ratiopharm	36.874.050,00	0,79	+18,42	14	(16)
Thyronajod	35.922.100,00	0,76	+1,89	15	(14)
Omep	35.028.827,50	0,75	-17,89	16	(9)
L-Thyrox HEXAL	34.748.481,29	0,74	+9,81	17	(15)
Ramipril beta	30.193.623,00	0,64	-25,37	18	(13)
Amlodipin AL	29.855.200,00	0,64	+25,46	19	(22)
Torasemid HEXAL	29.790.398,89	0,63	+5,63	20	(17)

Was hat sich verändert? Die TOP 10 der Ausgabenveränderungen

In den Tabellen 2.2.14 und 2.2.15 sind die Arzneimittelgruppen mit den höchsten Gewinnen und Verlusten aufgelistet. Wie schon in den vergangenen Jahren zeigen die Mittel zur Unterdrückung des Immunsystems die höchsten Wachstumsraten. Dies sind Mittel wie Humira® oder Enbrel®, die bei Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis oder Psoria-

sis eingesetzt werden, um in schweren Fällen eine Behandlung zu ermöglichen. Mittel bei Augenerkrankungen haben auch auffällig bei den Ausgaben zugelegt, weil mehr und mehr das teure Präparat Lucentis® bei feuchter Makuladegeneration zur Anwendung kommt. Bei den Mitteln, die an Umsatzbedeutung verloren haben, fallen vor allem die Mittel bei säurebedingten Erkrankungen auf (-10,91%). Hier sind in der Zwischenzeit durch die breite Anwendung von Generika erhebliche Einsparungen erzielt worden. Ähnliche Umsatzverluste gehen ebenfalls auf die breite Anwendung als Generika zurück, z. B. bei Mitteln zur Beeinflussung des Lipidstoffwechsels, bei Psychoanaleptika oder auch bei Antibiotika.

Tabelle 2.2.14 Zusammenfassung der Ausgabensteigerungen im Jahr 2011

ATC-Gruppe	Ausgaben in Mio. Euro	Änderung zum Vorjahr in Mio. Euro	Änderung in %
L04 Immunsuppressiva	318,78	+40,73	+14,65
J05 Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	123,73	+10,01	+8,80
A10 Antidiabetika	220,99	+9,44	+4,46
S01 Ophthalmika	72,75	+6,82	+10,34
C09 Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	292,49	+6,58	+2,30
N03 Antiepileptika	108,24	+6,30	+6,18
B03 Antianämika	46,24	+4,70	+11,32
L03 Immunstimulanzien	213,71	+3,80	+1,81
A16 Andere Mittel für das alimentäre System und Stoffwechsel	40,32	+3,05	+8,19
L01 Antineoplastische Mittel	139,84	+3,04	+2,22
Gesamt Top 10	1.577,09	+94,48	+6,37

Tabelle 2.2.15 Zusammenfassung der Ausgabensenkungen im Jahr 2011

ATC-Gruppe	Ausgaben in Mio. Euro	Änderung zum Vorjahr in Mio. Euro	Änderung in %
L02 Endokrine Therapie	79,42	-14,78	-15,69
A02 Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	102,87	-12,60	-10,91
N04 Antiparkinsonmittel	74,51	-8,94	-10,71
N06 Psychoanaleptika	163,85	-5,11	-3,02
B02 Antihämorrhagika	11,76	-4,14	-26,04
C10 Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	89,72	-3,97	-4,24
M05 Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen	58,10	-3,45	-5,60
R03 Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	206,42	-3,10	-1,48
J01 Antibiotika zur systemischen Anwendung	97,63	-2,86	-2,85
G03 Sexualhormone und andere Modulatoren des Genitalsystems	58,89	-2,29	-3,74
Gesamt Top 10	943,17	-61,24	-6,10

2.2.2 Fazit

Die Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung ist ohne Zweifel durch den steigenden Anteil der Generikaverordnung verbessert worden. Allerdings könnte durch eine Quotenbildung das Potenzial der Generikaawendung noch stärker ausgeschöpft werden. Eine 85 %-Quote im Generikafähigen Markt könnte für die BARMER GEK weitere Effizienzreserven haben – 200 bis 250 Mio. Euro wären unter diesen Bedingungen an Einsparungen denkbar.

Ebenso wichtig ist die Verringerung der Me-too-Verordnungen. Noch immer entfallen 21 % der Ausgaben auf solche Mittel, die in den meisten Fällen durch bewährte und kostengünstige generisch verfügbare Wirkstoffe substituiert werden könnten. Dabei sollen insbesondere Präparate wie Seroquel[®], Lyrica[®] und Inegy[®] mit konsequenten Informationskampagnen

in ihren Umsätzen reduziert werden. Statt der derzeitigen Ausgaben von rund 105 Mio. Euro allein für diese drei Produkte könnte durch eine qualitätsgesicherte und an der Evidenz orientierte Substitution etwa die Hälfte der bisherigen Ausgaben eingespart werden.

Insgesamt könnten bei der BARMER GEK rund 10% der Ausgaben eingespart werden, ohne Verlust an Qualität und ohne die Verringerung der derzeitigen Verordnungsmenge. Aber auch da lägen möglicherweise noch Effizienzreserven – Über- und Fehlversorgung ist auch in der Arzneimitteltherapie neben einer möglichen Unterversorgung noch immer zu beklagen.

Bei den Spezialpräparaten, die bei nur 2,9% Verordnungsanteil 31,6% der Gesamtausgaben von 3,94 Mrd. Euro ausmachen, muss im Rahmen von Managed Care und Case Management-Modellen auf eine evidenzbasierte Anwendung geachtet werden. Für viele Patientinnen und Patienten bieten solche Biopharmazeutika eine gute Chance auf eine verbesserte Wirksamkeit und einen höheren Nutzen. Es sollte aber darauf geachtet werden, dass nur kompetente und qualifizierte Ärztinnen und Ärzte bzw. Zentren solche Präparate anwenden, die sowohl bezüglich der Wirkungen als auch der unerwünschten Wirkungen erhöhte Aufmerksamkeit in Behandlung bedürfen. Gerade in diesem Bereich ist die Evaluation im Rahmen einer methodisch anspruchsvollen Versorgungsforschung unerlässlich.

3 Spezielle Analysen zu einzelnen Indikationsgebieten

3.1 Zahnärztliche Antibiotika- und Analgetikaverordnungen

Frank Halling

Einleitung

In Deutschland waren im Jahr 2010 fast 54.700 Zahnärzte und Zahnärztinnen in Praxen niedergelassen (BZÄK, 2011). Im zahlenmäßigen Vergleich stellen sie damit noch vor den ambulant tätigen Internisten und Allgemeinmedizinern die größte „Facharztgruppe“ dar (BÄK, 2011). Immer öfter wird auch von zahnmedizinischen Standesvertretern betont, dass trotz aller Unterschiede die Zahnmedizin als Teilgebiet der Medizin anzusehen ist (Wagner, 2001). Für den Bereich Pharmakologie gilt dies in besonderer Weise. So wird im Zahnmedizinstudium die Pharmakologie an fast allen deutschen Universitäten von humanmedizinischen Dozenten gelehrt. Immer öfter wird der Zahnarzt in der Praxis mit Patienten konfrontiert, die aufgrund einer allgemeinen Krankheit oder einer bestimmten Medikation als risikobehaftet angesehen werden müssen (Halling, 2008). In den letzten Jahren gibt es verstärkt Ansätze, insbesondere mit Hilfe von Lehrbüchern, die spezifischen Eigenarten der zahnärztlichen Pharmakologie herauszuarbeiten (Halling, 2008; Balogh & Haen, 2010). Tatsächlich gibt es in der Zahnmedizin gravierende Unterschiede zur Pharmakotherapie in der Humanmedizin:

- Es besteht eine große therapeutische Breite der meisten Dentalpharmaka (z. B. **Penicilline**),
- es werden fast ausschließlich Pharmaka zur oralen Einnahme verordnet,
- zahnärztliche Behandlungen sind zumeist geplant, Notfallbehandlungen eher selten,

- die akute Behandlung erfolgt oft mit einer einmaligen Dosierung (z. B. Lokalanästhetika),
- die Anzahl der eingesetzten Pharmaka ist eng begrenzt,
- die Dauer der medikamentösen Behandlung ist fast immer auf maximal eine Woche begrenzt.

Vor diesem Hintergrund erscheint es nunmehr an der Zeit, auch die Struktur der medikamentösen Behandlung in der Zahnmedizin zu analysieren und vergleichbaren Zahlen aus der Humanmedizin gegenüberzustellen. Für diese Analyse eignen sich besonders die zahnärztliche Antibiotika- und Analgetikatherapie. Beide Arzneimittelgruppen werden in der Zahnmedizin neben den Lokalanästhetika am häufigsten verordnet bzw. appliziert.

Zahnärztliche Antibiotikaverordnungen

Seit 2002 gibt es eine Stellungnahme der DGZMK (Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde) zum „Einsatz von Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis“ (Al-Nawas, 2002), die bisher unverändert weiter gültig ist. Diese Empfehlungen wurden vor dem Hintergrund rein wissenschaftlicher Kriterien ohne Berücksichtigung der Verordnungsrealität getroffen. Im GERMAP 2008, dem bis dahin umfangreichsten Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in Deutschland wird nur an wenigen Stellen auf den zahnmedizinischen Bereich verwiesen. Im neuesten Bericht über den Antibiotikaverbrauch in Deutschland, der Ende 2011 erschien (GERMAP, 2011), werden keinerlei Aussagen zur Verwendung von Antibiotika in der Zahnmedizin getroffen. Weiterhin liegen zurzeit „noch keine systematischen Daten zur Resistenzsituation oder gar zur Resistenzentwicklung in der Zahnmedizin“ vor (Al-Nawas, 2009).

Die ersten belastbaren Daten zu zahnärztlichen Antibiotikaverordnungen wurden 2010 publiziert (Halling, 2010). Weiterhin existiert eine 2009 verfasste Dissertation, in der die „Rezeptierung von Antibiotika bei niedergelassenen Zahnärzten in Nordeutschland“ analysiert wurde (von Lübcke, 2009).

Grundlagen der Datenanalyse

Für die Analyse der zahnärztlichen Antibiotikaverordnungen wurden ausschließlich die Verordnungen oral applizierbarer Präparate herangezogen, da die parenterale Antibiotikagabe in der zahnärztlichen Praxis absolut unüblich ist. Hierbei wurden folgende Applikationsformen berücksichtigt: Gel, Dragee, Filmtablette, Tablette, Brausetablette, Saft, Suspension, Tropfen, Retardkapsel, Retardtablette, Beutel.

Auf der Basis der bereits publizierten Studie (Halling, 2010) erfolgte eine Beschränkung der Untersuchung auf folgende Antibiotikagruppen bzw. -wirkstoffe (einschl. ATC-Code) für den Untersuchungszeitraum 2011:

- Tetrazykline (J01A)
- Breitspektrumpenicilline (ohne parenteral applizierbare Penicilline) (J01CA)
- einschließlich separater Analyse für Amoxicillin (J01CA04)
- Schmalspektrumpenicilline (J01CE03)
- Cephalosporine der 1., 2. und 3. Generation (ohne parenteral applizierbare Cephalosporine) (J01DB, J01DC, J01DD, J01DE)
- Makrolide (J01FA)
- Clindamycin (J01FF01)
- Fluorchinolone (oral applizierbare Präparate) (J01MA)
- Metronidazol (J01XD01).

Aufgrund der besonderen Relevanz für die Zahnmedizin wurden die Verordnungen mit den Wirkstoffen Amoxicillin, Clindamycin und Metronidazol für alle untersuchten Parameter separat ausgewertet.

Um einen Vergleich der zahnärztlichen Verordnungen mit anderen Fachgruppen zu ermöglichen, wurden noch zwei weitere Gruppen gebildet, die den ärztlichen Bereich vollständig abdecken, nämlich die Allgemeinmediziner/praktischen Ärzte und die Fachärzte.

Für jede Gruppe wurden folgende Parameter untersucht:

- Ausgaben für die Verordnungen der jeweiligen Antibiotikagruppe oder des Wirkstoffes
- Anzahl der verordneten Packungen der jeweiligen Antibiotikagruppe oder des Wirkstoffes
- die definierte Tagesdosis (DDD) der jeweiligen Antibiotikagruppe oder des Wirkstoffes.

Eine Voranalyse zeigte, dass die Relationen zwischen den einzelnen Arztgruppen für den jeweils untersuchten Parameter sehr ähnlich waren. Somit wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit und der Vergleichbarkeit mit anderen Studien die Anzahl der verordneten Packungen und die prozentuale Verteilung auf die Arztgruppen für die Darstellung in dieser Übersicht herangezogen.

Ergebnisse Antibiotika

Im Jahr 2011 wurden in Deutschland 4,5 Mio. Packungen der o.g. Antibiotika mit einem Ausgabevolumen von 73,4 Mio. Euro von Ärzten und Zahnärzten für die Versicherten der BARMER GEK verordnet (s. Tabelle 3.1.1).

Tabelle 3.1.1 Aufteilung des Antibiotikagesamtmарktes nach Fachgruppen

Fachgruppe	Anzahl Packungen in Mio.	Anzahl Packungen in %	Ausgaben in Mio. €	Ausgaben in %
Allgemeinmediziner	2,12	47,1	34,2	46,6
Fachärzte	1,95	43,3	31,9	43,5
Zahnärzte	0,43	9,6	7,3	9,9
Gesamt	4,5	100,0	73,4	100,0

Die Verteilung der Antibiotikagruppen innerhalb der Fachgruppen zeigte für die Allgemeinmediziner und die Fachärzte ein ähnliches Ergebnis: In unterschiedlicher Reihenfolge belegten die Makrolide, die Fluorchinolone und die Cephalosporine die ersten drei Plätze. Bei den Zahnärzten war Clindamycin mit einem Anteil von über 50 % der am häufigsten verordnete Wirkstoff, die Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum und die Schmalspektrumpenicilline folgten an zweiter und dritter Stelle. Bei allen Fachgruppen lag der Anteil von Amoxicillin in der Gruppe der Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum bei über 99 %. Zur besseren Übersicht wurden in den Grafiken nur die Wirkstoffe bzw. Antibiotikagruppen einzeln aufgeführt, die einen Anteil von mehr als 10 % der Verordnungen der Fachgruppen hatten. Die restlichen Antibiotika wurden unter der Bezeichnung „Sonstige“ subsumiert (s. Abbildungen 3.1.1 bis 3.1.3).

Abbildung 3.1.1 Antibiotikaverordnungen der Allgemeinmediziner/praktischen Ärzte in Prozent

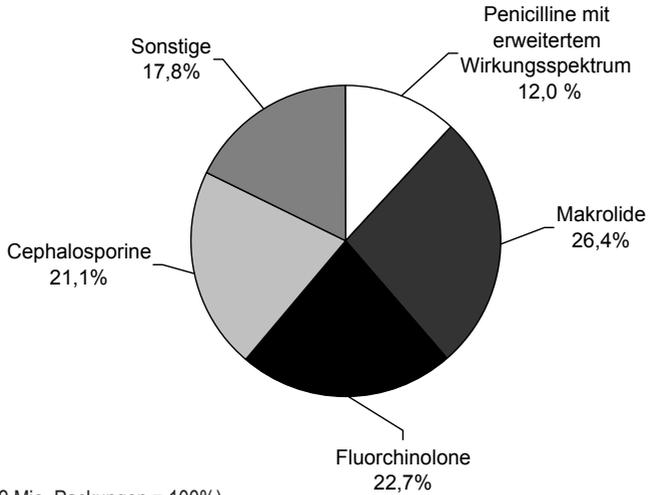
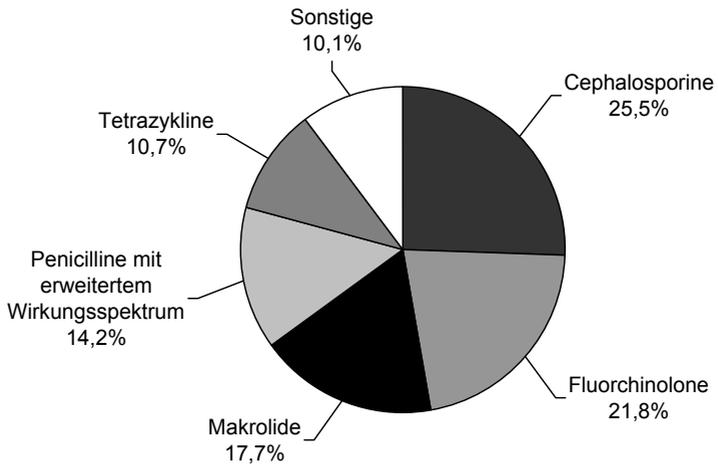
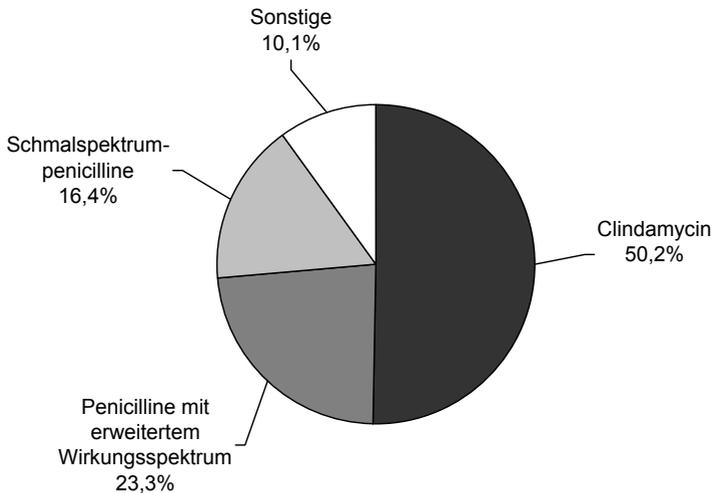


Abbildung 3.1.2 Antibiotikaverordnungen der Fachärzte in Prozent



(1,95 Mio. Packungen = 100%)

Abbildung 3.1.3 Antibiotikaverordnungen der Zahnärzte in Prozent



(0,43 Mio Packungen = 100%)

Bei der Betrachtung der „Spitzenreiter“ in den Verordnungszahlen fällt auf, dass die Wirkstoffgruppen, die die ersten drei Plätze in der Humanmedizin belegen, bei den Zahnärzten unter „Sonstige“ subsumiert sind. Makrolide, Fluorchinolone, Cephalosporine und Metronidazol zusammen haben bei den Zahnärzten lediglich einen Anteil von 3,7 % an allen Verordnungen. Clindamycin, das von den Zahnärzten in mehr als der Hälfte der Fälle verordnet wird, liegt bei den Allgemeinmedizinern lediglich bei 2,2 % und bei den Fachärzten bei 3,5 % der Verordnungen.

Zahnärztliche Analgetikaverordnungen

Im Gegensatz zu den Antibiotika bestehen bei den Analgetika verschiedene Arten der Arzneimittelabgabe. Neben rezeptpflichtigen Analgetika gibt es apothekenpflichtige Analgetika, die ohne Rezept im Rahmen der Selbstmedikation in der Apotheke gekauft werden können. Zu den rezeptpflichtigen nicht-opioiden Analgetika zählen Metamizol und „Profene“

(Propionsäure-Derivate) in höherer Dosierung sowie Kombinationspräparate mit dem Opioid Codein (bis 50 mg). Lediglich apothekenpflichtig sind Acetylsalicylsäure (ASS), Ibuprofen (bis zu einer Wirkstoffmenge von 400 mg/Tablette für akute Schmerzen) und Paracetamol (bis zu einer Wirkstoffmenge von 10 g/Packung). Die einzige bisher publizierte Befragung über zahnärztliche Analgetikaverordnungen stammt von Rechmann und Kollegen (Rechmann et al., 1988) und basiert auf Angaben von Patienten. Auf der Grundlage eines großen Datenpools der öffentlichen Apotheken in Deutschland wurde vom Autor kürzlich eine Analyse zahnärztlicher Analgetikaverordnungen publiziert (Halling, 2011).

Grundlagen der Datenanalyse

Die Basis der Untersuchung bildeten ausschließlich oral applizierbare Analgetika. Wie bei den Antibiotika ist die parenterale Gabe von Analgetika in der zahnärztlichen Praxis nicht üblich. Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass zahnärztliche Analgetikaverordnungen überwiegend folgende Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen (ATC-Codes) beinhalten:

- Diclofenac (M01AB05)
- Ibuprofen (M01AE01)
- Ketoprofen (M01AE03)
- Kombinationen mit Codein (N02AA59, N02AA66, N02AA69)
- Metamizol (N02BB02)
- Paracetamol (N02BE01)

Eine Voranalyse ergab, dass der Anteil der apothekenpflichtigen, aber rezeptfreien Packungen (z. B. für Kinder unter 12 Jahren) für alle untersuchten Fachgruppen (Allgemeinmediziner, Fachärzte, Zahnärzte) lediglich bei 19 % lag. Bei den apothekenpflichtigen Analgetika fehlen Präparate mit dem Wirkstoff Metamizol bzw. Kombinationen mit Opioiden (z. B. Codein).

Die Untersuchung wurde deshalb aufgrund der besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien auf rezeptpflichtige Analgetika begrenzt. Diclofenac wurde wegen der zu geringen Verordnungshäufigkeit bei Zahnärzten ebenfalls nicht in die Studie einbezogen. Die weitere Analyse entsprach dem auf Seite 80 genannten Vorgehen.

Ergebnisse Analgetika

Im Jahr 2011 wurden von den auf Seite 85 aufgelisteten analgetischen Wirkstoffen 3,87 Mio. Packungen (63 Mio. DDD) für BARMER GEK Versicherte verordnet. Die Gesamtausgaben beliefen sich auf 51,4 Mio. Euro. Die Verteilung der verordneten Packungen und die jeweiligen Ausgaben sind Tabelle 3.1.2 zu entnehmen.

Tabelle 3.1.2 Übersicht der verordneten Packungen und jeweiliger Anteil der Fachgruppen

Fachgruppe	Anzahl Packungen in Mio.	Anzahl Packungen in %	Ausgaben in Mio. €	Ausgaben in %
Allgemeinmediziner	1,98	51,1	26,8	52,1
Fachärzte	1,63	42,1	21,5	41,9
Zahnärzte	0,26	6,8	3,1	6,0
Gesamt	3,87	100,0	51,4	100,0

Interessant ist die Verteilung zwischen Monoanalgetika (=ein Wirkstoff) und Kombinationsanalgetika. 95,8% der Verordnungen aller Fachgruppen sind Präparate mit einem Wirkstoff, 4,2% sind Kombinationspräparate. Bei den Monoanalgetika liegt der Anteil der zahnärztlichen Verordnungen bei 5,8%, bei den Kombinationsanalgetika sind es mehr als 30% (s. Tabelle 3.1.3). Die Verteilung der Wirkstoffe an allen Verordnungen ist relativ ausgeglichen: Ibuprofen hat einen Anteil von 53,2%, Metamizol von 46,5% (s. Tabelle 3.1.3). Metamizol wird von Zahnärzten zehnmalseltener verordnet als Ibuprofen. Die Anteile von Ketoprofen bzw. Para-

cetamol (Packungen ab 10g Wirkstoffmenge) an allen rezeptpflichtigen Analgetikaverordnungen sind mit insgesamt 0,3% verschwindend gering und werden bei der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

Tabelle 3.1.3 Anteile der Fachgruppen bei den verordneten Monopräparaten

Fachgruppe	Anteil der Metamizol- verordnungen in %	Anteil der Ibuprofen- verordnungen in %	Anteile andere Wirkstoffe in %
Allgemeinmediziner	25,9	25,6	0,1
Fachärzte	20,0	22,4	0,2
Zahnärzte	0,6	5,2	0,0
Gesamt	46,5	53,2	0,3

Bei den Kombinationspräparaten lauten 69,9% der Verordnungen auf Paracetamol/Codein und 24,1% auf Acetylsalicylsäure (ASS)/Paracetamol/Coffein/Codein). Die übrigen Kombinationspräparate spielen keine wesentliche Rolle (s. Tabelle 3.1.4).

Tabelle 3.1.4 Anteile der Fachgruppen bei den verordneten Kombinationspräparaten

Fachgruppe	Anteil der Paracetamol/ Codein-Verordnungen in %	Anteil der ASS/ Paracetamol/Coffein/ Codein Verordnungen in %	Anteil der sonstigen Kombinations- präparate in %
Allgemeinmediziner	35,1	1,2	3,3
Fachärzte	27,5	1,4	2,6
Zahnärzte	7,3	21,5	0,1
Gesamt	69,9	24,1	6,0

Der weitaus größte Anteil (74,4%) der zahnärztlich rezeptierten Kombinationspräparate wird von einem Präparat repräsentiert, das die Wirkstoffkombination ASS/Paracetamol/Coffein/Codein aufweist und als Originalpräparat unter dem Namen Dolomo® auf dem deutschen Markt verkauft wird. Im umgekehrten Fall besteht der weitaus größte Anteil (88%)

der von Allgemeinmedizinern und Fachärzten rezeptierten Kombinationspräparate aus den Wirkstoffen Paracetamol/Codein. Bei den Zahnärzten lauten nur 25,2% der Verordnungen auf diese Kombination.

Bewertung der Ergebnisse

Antibiotika

Eine Betrachtung der Verordnungsweise der Zahnärzte wäre unvollständig, wenn nicht die durchschnittliche Verordnungshäufigkeit von Antibiotika im internationalen Vergleich betrachtet würde. Hierzu gibt es nur wenige aussagekräftige Studien, deren Ergebnisse in Tabelle 3.1.5 wiedergegeben sind (Al-Haroni, 2008; Epstein et al., 2000; von Lübcke, 2009; Sweeney et al., 2004). Auch der Anteil der Zahnmedizin an der Gesamtzahl der Antibiotikaverordnungen unterscheidet sich nicht wesentlich von anderen Ländern (Al-Haroni & Skaug, 2007; Pallasch, 2003; Standing Medical Advisory Committee, 1998).

Tabelle 3.1.5 Verordnungshäufigkeit von Antibiotika in der Zahnmedizin im internationalen Vergleich

Länder	Verordnungshäufigkeit von Antibiotika/Woche	Anteil an allen Antibiotikaverordnungen (in %)
Deutschland	2 - 3	9,6
USA/Kanada	4,5	9
England	3	7
Norwegen	0,6	8

Gravierende Unterschiede sowohl zu anderen Arztgruppen als auch im internationalen Ländervergleich ergeben sich bei der Auswahl der Antibiotika. Das in der Zahnmedizin klar favorisierte Clindamycin spielt weder bei den deutschen Allgemeinmedizinern oder Fachärzten eine nennenswerte Rolle noch in Ländern wie Spanien (Sancho-Puchades et al., 2009), Norwegen (Al-Haroni & Skaug, 2007), oder Kanada (Epstein et al., 2000).

In Deutschland ist die vorherrschende Stellung des Wirkstoffs Clindamycin, die sich auch in der vorliegenden Analyse wiederfindet (s. Abbildung 3.1.3), bereits aus früheren Studien bekannt (von Lübcke, 2009; Halling, 2010). Interessanterweise wird Clindamycin besonders häufig von frisch approbierten Zahnärztinnen und Zahnärzten verordnet, während ältere Kollegen mehr zu Amoxicillin tendieren (von Lübcke, 2009).

In der Stellungnahme der DGZMK aus dem Jahr 2002 (Al-Nawas, 2002, S. 451) heißt es zu Clindamycin: „Im Falle einer (...) Allergie gegenüber [Aminopenicillin] sollte die Therapie mit Clindamycin oder einem Makrolid begonnen werden.“ Bei Mitteln mit Clindamycin handelt es sich demnach um eine Ausweich- und nicht um eine Routineempfehlung! Bei Patienten ohne Penicillinallergie sind nach dieser wissenschaftlichen Stellungnahme die bakteriziden Aminopenicilline, z.B. Amoxicillin, Mittel der ersten Wahl. Für die Antibiotikaprophylaxe in der Zahnmedizin stellt Amoxicillin ebenfalls das primär anzuwendende Antibiotikum dar (Al-Nawas & Ziegler, 2009). Im Ausland werden in der Zahnmedizin generell Betalaktamantibiotika, insbesondere Amoxicillin bzw. Amoxicillin/Clavulansäure bevorzugt (Mainjot et al., 2009; Poveda et al., 2007; Sancho-Puchades et al., 2009). In der Humanmedizin ist Amoxicillin ebenfalls weltweit das am häufigsten verordnete Antibiotikum (Butler et al., 2009). In Deutschland wird in der Humanmedizin eher auf hochpreisige Breitspektrumanantibiotika wie Cephalosporine oder Fluorchinolone gesetzt (s. Abbildung 3.1.1 und 3.1.2). Generell findet sich für den stationären Bereich eher eine Zunahme der Resistenzen gegenüber Makroliden und Chinolonen als gegenüber Clindamycin und Penicillinen. Letztlich ist dies auch der Grund, diese Substanzen in der Zahnmedizin zu favorisieren (Al-Nawas, 2010). Da Clindamycin als primär bakteriostatisches Antibiotikum zur Erzielung eines bakteriziden Effektes sehr hoch dosiert werden muss, erhöht sich damit auch die Gefahr starker gastrointestinaler Nebenwirkungen. Als schwerwiegendste Komplikation gilt hierbei die antibiotikaassoziierte, pseudomembranöse Colitis, die als potenziell lebensbedrohliche Erkrankung nach Clindamycingabe überproportional häufig beobachtet wird (Loeschke, 1999; Schindler et al., 2011). In der Schwangerschaft

und Stillzeit ist eine routinemäßige Anwendung von Clindamycin ebenfalls nicht indiziert (Schindler et al., 2010). Das Argument der besonders guten Knochengängigkeit von Clindamycin (Zetner et al., 2003) ist kein Grund für eine bevorzugte Anwendung, da Amoxicillin ebenfalls eine ausreichende Konzentration im Knochen erreicht (Landersdorfer et al., 2009). Außerdem besteht für Aminopenicilline immer noch eine gute Wirksamkeit auf orale Pathogene in Kombination mit einer großen therapeutischen Breite (Al-Nawas & Ziegler, 2009; Al-Nawas, 2010). Aufgrund der Resistenzsituation bei anaeroben Keimen wird heute weniger zu Schmalspektrumpenicillinen als eher zu Aminopenicillinen in Kombination mit einem Betalaktamasehemmer geraten (Al-Nawas & Ziegler, 2009). Cephalosporine, die im humanmedizinischen Bereich eine sehr große Rolle spielen, sind den Basispenicillinen in der Zahnmedizin nicht überlegen und stellen ebenso wie die Makrolide Alternativpräparate dar (Al-Nawas, 2010). Bei Vorliegen einer Penicillinallergie, die mit einer Inzidenz von 1 bis 2 % in der Bevölkerung vorliegt, muss auf Clindamycin oder Makrolide ausgewichen werden (Al-Nawas & Ziegler, 2009).

Aus ökonomischer Sicht ist anzumerken, dass die Anwendung von Penicillin V oder Amoxicillin gegenüber Clindamycin und Amoxicillin/Clavulansäure in der Standarddosierung bei der empfohlenen Therapiedauer wesentlich geringere Kosten verursacht (s. Tabelle 3.1.6).

Tabelle 3.1.6 Therapiekosten gängiger Antibiotika in der Zahnmedizin in den Standarddosierungen ohne Einrechnung von Rabatten oder Zahlungsküpfungen (jeweils günstigste Packungen und Präparate)

Medikament	Dosis (<70kg)	Kosten für 5 bis 7 Tage
Penicillin V	3 x 1 Mega	ca. 12 € (7 Tage: 11,50€)
Amoxicillin	3 x 750mg	ca. 14 € (7 Tage: 13,60€)
Clindamycin	4 x 300mg	ca. 26 € (7 Tage: 26,23€)
Amoxicillin + Clavulansäure	3 x 500/125mg	ca. 38 € (7 Tage: 38,04€)

ABDATA Stand 01.07.2011

Analgetika

Bei der Beurteilung der Analgetikaverordnungen ist zu berücksichtigen, dass ca. zwei Drittel des aktuellen Pro-Kopf-Verbrauches in Deutschland auf rezeptfreie Analgetika entfallen (Diener et al., 2008). Im sog. OTC-Bereich (frei verkäufliche Monoanalgetika und Kombinationspräparate) wird Paracetamol mit einem Anteil von 39,2% von den Patienten am häufigsten gekauft, es folgen ASS (34,4%) und Ibuprofen (26,4%) (Halling, 2011). Auch in der 1988 publizierte Studie von Rechmann und Kollegen lagen bei zahnärztlichen Schmerzpatienten ASS und Paracetamol mit einem Anteil von fast 60% an der Spitze der selbst erworbenen Analgetika. Im gesamten GKV-Bereich standen 2008/2009 etwa 15 Mio. ärztliche Verordnungen der in die Studie einbezogenen Wirkstoffe über 150 Mio. Packungen gegenüber, die die Patienten selbst gekauft hatten (Halling, 2011).

In Relation zur Anzahl der praktizierenden Zahnärzte werden in Deutschland relativ wenige rezeptpflichtige Analgetika von Zahnärzten verordnet. Dies trifft insbesondere für die Monoanalgetika zu, während bei den Kombinationspräparaten der zahnärztliche Anteil mit 28,9% deutlich höher liegt. Bei den Verschreibungen der Monoanalgetika fällt auf, dass Zahnärzte Ibuprofen gegenüber Metamizol klar favorisieren (s. Tabelle 3.1.3). In einer Vergleichsstudie am Weisheitszahnmodell, das in der Zahnmedizin häufig zum Vergleich verschiedener Schmerztherapeutika eingesetzt wird (Kreisler & d'Hoedt, 2005), fand sich eine vergleichbare Wirkung zum Ibuprofen (Planas et al., 1998). Bei den Allgemeinmedizinern und Fachärzten ist der Anteil beider Wirkstoffe bei den Verordnungen etwa gleich (s. Tabelle 3.1.3). Die Zurückhaltung der Zahnärzte gegenüber Metamizol findet ihre Bestätigung in zahlreichen Berichten, die diesem Wirkstoff ein erhöhtes Gefahrenpotential zuschreiben (BfArM, 2009; Böger & Schmidt, 2009; Schott-Seidenschwanz, 2011). Es kann daher für die Zahnmedizin nur als Reserveanalgetikum angesehen werden, wenn andere Nicht-opioide nicht indiziert sind oder für Opioid-Analgetika eine Kontraindikation vorliegt.

kation besteht (Ziegler, 2009; Balogh, 2010). Bereits im BARMER GEK Arzneimittelreport 2011 wurde warnend auf die extreme Steigerungsrate bei den ärztlichen Verordnungen von Metamizol hingewiesen. Der Nutzen gilt als umstritten, das Mittel wird als problematisch eingestuft (Glaeske & Schickanz, 2011). Diese Erkenntnisse wurden von den Ärzten bei ihren Verordnungen offensichtlich noch nicht ausreichend gewürdigt.

Ibuprofen wird gegenüber Metamizol von Zahnärzten deutlich häufiger rezeptiert (s. Tabelle 3.1.3). Da „Profene“ in der Zahnmedizin fast ausschließlich zur akuten Schmerztherapie eingesetzt werden, erhält der Patient in der zahnärztlichen Praxis meist nur eine Empfehlung (evtl. über ein „Grünes Rezept“) zur Selbstmedikation mit rezeptfreien Analgetika. Deshalb fällt der zahnärztliche Anteil an allen verschreibungspflichtigen Monoanalgetika sehr gering aus. Die Beurteilung der statistischen Daten wird dadurch erschwert, dass Ibuprofen mit der Wirkstoffmenge 400 mg/Tablette für die Therapie von akuten Schmerzen nicht rezeptpflichtig ist, gleichzeitig aber mit der gleichen Wirkstoffmenge pro Tablette bei chronischen Schmerzen oder in der Rheumatherapie ärztlich verordnet werden muss. In den wenigen internationalen Studien zur zahnärztlichen Analgetikatherapie wird Ibuprofen generell am häufigsten eingesetzt (Derry et al., 2009; Mickel et al., 2006; Moore et al., 2006). Auf der Basis des Weisheitszahnmodells wurde im Rahmen einer Metaanalyse gezeigt, dass Ibuprofen bei einer Einzeldosis von 400 mg ein geeignetes postoperatives Analgetikum darstellt (Kreisler & d’Hoedt, 2005). Aufgrund der zusätzlichen antiphlogistischen Wirkung, der geringen Nebenwirkungsrate und der geringen Thrombozytenaggregationshemmung empfiehlt sich die Gabe von Ibuprofen besonders in der zahnärztlichen Chirurgie (Halling, 2011). In der bereits genannten Studie von Rechmann und Kollegen wird der Wirkstoff Ibuprofen interessanterweise noch gar nicht erwähnt (Rechmann et al., 1988). Damals handelte es sich bei 80,7 % der zahnärztlichen Verordnungen um Kombinationsanalgetika, überwiegend mit dem Wirkstoff Codein.

Kombinationsanalgetika mit den auf Seite 85 genannten Wirkstoffen werden insgesamt relativ selten verordnet. Jedoch ist der Anteil der zahnärztlichen Verordnungen in diesem Segment mit fast 30% deutlich höher als bei den Monoanalgetika (s. Tabelle 3.1.4). Bei der Analyse der verordneten Wirkstoffe ist bei den Zahnärzten die Dominanz einer Vierfachkombination mit ASS/Paracetamol/Coffein/Codein mit einem Anteil von fast 75% sehr auffällig. Demgegenüber wird von den Allgemeinmedizinern und Fachärzten die Kombination Paracetamol/Codein mit einem Anteil von ebenfalls fast 90% klar favorisiert, während die zuvor erwähnte Vierfachkombination praktisch keine Rolle spielt (Halling, 2011).

In der wissenschaftlichen Literatur wird der Nutzen von Kombinationsanalgetika kontrovers diskutiert. Problematisch sind sie besonders deshalb, da bei Vorliegen einer Allergie gegen einen Wirkstoff kein Ausweichen möglich ist und beim Auftreten von Nebenwirkungen die Aufklärung ätiologischer Zusammenhänge sowie die Behandlung von Intoxikationen deutlich erschwert ist (Knoll-Köhler, 1983). ASS ist für Zahnärzte besonders durch die Gefahr einer stärkeren Blutung nach oralchirurgischen Eingriffen und die Kontraindikationen bei Kindern, Schwangeren und älteren Patienten problematisch. Die Kombination von Paracetamol und ASS ist wohl nierenschädlicher als Paracetamol alleine (Elseviers & DeBroe, 1999). Die in dieser Untersuchung von den Humanmedizinern favorisierte Kombination Paracetamol/Codein zeigt wohl einen additiven Effekt (Breivik et al., 1999), was allerdings mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate erkauft wird (Brune, 2001). So kann ein Codeinanteil von 30 mg/Tablette bereits bei zahlreichen Patienten eine Obstipation auslösen (Brune, 2001). Während eine Metaanalyse eine geringe Verbesserung der Wirksamkeit für die Kombination von Paracetamol mit Coffein zeigt (Palmer, 2010), sehen zahlreiche Autoren keine Vorteile für die Behandlung von Zahnschmerzen oder überhaupt für die Wirkungsverstärkung mit einem Nicht-Opioid (Knoll-Köhler, 1983; Nkenke, 2009). Insbesondere im Hinblick auf die arzneimittelinduzierte Analgetika-Nephropathie werden Kombinationen mit Coffein und/oder Codeinzusatz kritisch gesehen (Elsevier & DeBroe,

1999; Czock et al., 2005). Neben den pharmakologischen Unsicherheiten ist der preiserhöhende Effekt dieser Zusätze erwähnenswert. Während sich die Verkaufspreise für Monoanalgetika im unteren einstelligen Eurobereich bewegen, liegen die Kombinationsanalgetika für Standardpackungsgrößen stets im zweistelligen Bereich (Rote Liste, 2012). Zudem erfordert der Codeinzusatz stets eine Verordnung auf Rezept zu Lasten der Solidargemeinschaft.

Fazit

Die vorliegende Verordnungsstudie bestätigt die in der Einleitung getroffene Aussage, dass sich die zahnärztliche Arzneimitteltherapie in zahlreichen Punkten von der ärztlichen unterscheidet. Für den Bereich der Antibiotika dominiert in der Zahnmedizin der Wirkstoff Clindamycin, der bei den Allgemeinmedizinerinnen und Fachärztinnen nur eine äußerst untergeordnete Rolle spielt. Die in den noch gültigen Empfehlungen der DGZM (Al-Nawas, 2002) genannten Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum sind nur zu einem knappen Viertel bei den zahnärztlichen Verordnungen vertreten. Sowohl aus pharmakologischer als auch aus ökonomischer Sicht ist die weitaus häufigere Verordnung von Clindamycin gegenüber Amoxicillin nicht zu rechtfertigen. Amoxicillin stellt aufgrund des Wirkspektrums und des günstigen Profils unerwünschter Wirkungen immer noch das Mittel der ersten Wahl für bakterielle Infektionen im Orofazialbereich dar. Inwieweit die Therapieentscheidungen der Zahnärzte für das gegenüber Amoxicillin deutlich teure Clindamycin (s. Tabelle 3.1.6) durch gezielte Werbemaßnahmen der Pharmaindustrie (Vortragsveranstaltung, Kongresssponsoring, Arzneimittel, Flyer etc.) beeinflusst werden, lässt sich nicht sicher beurteilen. Trotzdem sollte diesen Aktivitäten gerade im hochsensiblen Bereich der Antibiotikatherapie und -prophylaxe mehr Beachtung geschenkt werden. Für die zukünftige Verordnungsstrategie erscheint es wichtig, stets auf die bereits bestehenden Empfehlungen (Al-Nawas, 2002) im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen und Publikationen zu verweisen. Aus Kanada liegen Berichte vor, dass sich

auch in einem bereits relativ sparsam verordnenden Bezirk durch gezielte Kampagnen auf der Basis evidenzbasierter Leitlinien deutlich nachweisbare Einsparungen von Antibiotika erzielen lassen (Weiss et al., 2011).

Bei den Analgetikaverordnungen sind Zahnärzte im Vergleich zu ihren humanmedizinischen Kollegen bei dem Wirkstoff Metamizol deutlich zurückhaltender. Dieses Verhalten wird durch die Vorbehalte gegenüber Metamizol, die bereits im Arzneimittelreport 2011 geäußert wurden (Glaeske & Schickanz, 2011), klar gerechtfertigt. Ibuprofen hat sich neben Paracetamol als Standardanalgetikum in der Zahnmedizin etabliert. Da beide Präparate überwiegend im OTC-Bereich von den Patienten ohne ärztliches Rezept gekauft werden, hat eine Statistik, die sich im Wesentlichen auf rezeptpflichtige Analgetika beschränkt, nur eine bedingte Aussagekraft. Bei der Verordnung oder Empfehlung saurer, nicht-steroidaler Analgetika wie Ibuprofen oder Ketoprofen müssen selbstverständlich die bekannten Kontraindikationen wie chronische Leber- und Nierenschäden, Magen- und Darmulcera und kardiovaskuläre Erkrankungen Berücksichtigung finden. Kombinationsanalgetika sind eher als problematisch einzustufen, da Nebenwirkungen oder Allergien nur schwer einzelnen Wirkstoffen zuzuordnen sind. Zahnärzte sollten die „beliebte“ Vierfachkombination aus ASS/Paracetamol/Coffein/Codein nicht mehr verordnen, da sie keine therapeutischen Vorteile bringt und die Therapiekosten zu Lasten der Solidargemeinschaft unnötig erhöht.

3.2 Nicht-opioide Analgetika und schwach wirkende Opioide

Kathrin Tholen

Einleitung

Schmerzen gehören zu den am häufigsten auftretenden Beschwerden in Deutschland, deren Behandlung ist daher ein wichtiges Element in der täglichen medizinischen Versorgung (Koch et al., 2008). Der Mittelpunkt heutiger Schmerztherapie sind „weniger Patienten mit akuten Schmerzen, denen durch Schmerzmittel einfach und zuverlässig geholfen werden kann, als solche mit chronischen Schmerzen“ (Soyka, 2001, S. 81). Die Prävalenz von chronischem Schmerz wird auf bis zu 10 % der deutschen Bevölkerung geschätzt (Frießem et al., 2009) – hinzu kommen etliche Personen mit akuten Schmerzen. Als Richtlinie zur Behandlung chronischer Schmerzen wird das überarbeitete WHO-Stufenschema herangezogen (Ronge, 2003), welches ursprünglich 1982 nur für tumorbedingte Schmerzen entwickelt wurde (siehe WHO, 1986 & 1996).

In diesem Kapitel werden die nicht-opioiden und die schwach wirkenden Opioide thematisiert, welche Teil des WHO-Schemas sind. Stark wirkende Opioide als weiterer Baustein stehen im Mittelpunkt des Kapitels 3.3.

Schmerzen und Schmerzversorgung

Schmerzen können durch Erkrankungen, Verletzungen und Entzündungen hervorgerufen werden. Die Schmerzerfahrung an sich ist immer ein subjektives Erlebnis und unterscheidet sich von Mensch zu Mensch. Der akute Schmerz nimmt eine Warn- und Schutzfunktion ein. Zudem können Schmerzen auf Erkrankungen hinweisen, zum Beispiel auf einen Herzinfarkt oder auf Tumorerkrankungen (IASP, 2009; Koch et al., 2008). Treten Schmerzen häufiger oder über einen längeren Zeitraum auf, so kann dies ein Hinweis dafür sein, dass z. B. das Verhalten im Alltag umgestellt wer-

den muss. Ein typisches Beispiel hierfür sind Rückenschmerzen, die oftmals durch falsche Belastungen am Arbeitsplatz zustande kommen. Bei einer Schmerzdauer von sechs Monaten und länger spricht man von einem chronischen Schmerz. Die Funktion als Warn- und Schutzsystem ist in diesem Fall verloren gegangen. Der Schmerz kann als eigenständige Erkrankung angesehen werden (Bopp & Herbst, 2008; Koch et al., 2008). Ziel der Versorgung von Schmerzpatienten ist, eine mögliche Chronifizierung zu verhindern. Dazu müssen sie sofort angemessen behandelt werden. Es „gilt [...] heute als Kunstfehler, wenn Schmerzen nicht frühzeitig und sachgerecht behandelt werden.“ (Langbein et al., 2005, S. 44). Leider sind aber viele Schmerzpatienten über mehrere Jahre auf der Suche nach einer effektiven Therapie. In dieser Zeit kann eine Chronifizierung entstehen bzw. fortschreiten und die Behandlung umso schwieriger machen (Koch et al., 2008).

Bei einer Befragung in ambulanten Arztpraxen antworteten 42,5% der Teilnehmer, dass Schmerzen der Hauptgrund für den Arztbesuch seien. Insgesamt waren jedoch 62% an dem Befragungstag von Schmerzen betroffen – 40% berichteten von einem Schmerzleiden seit über sechs Monaten. Von diesen chronischen Schmerzpatienten waren 67,5% weiblich und 32,5% männlich. Gut 88% der Befragten mit chronischem Schmerz fühlten sich im Alltag dadurch negativ beeinflusst und erlebten Einschränkungen im Arbeitsleben (Frießem et al., 2009). Insgesamt werden Schmerzpatienten eher selten wegen schmerzbedingter Diagnosen stationär behandelt – die Behandlung erfolgt vorwiegend ambulant. Zudem erfolgen die Therapien scheinbar häufig monodisziplinär: Der „Versorgungsatlas Schmerz“ zeigt auf, dass nur 0,6% aller Schmerzpatienten eine stationäre multimodale Schmerztherapie und 1,0% eine komplexe ambulante Schmerztherapie erhalten haben (IGES, 2011). Rückenschmerz ist die häufigste Schmerzart: In ganz Deutschland leiden jede fünfte Frau und jeder siebte Mann unter Rückenschmerzen. Die volkswirtschaftlichen Kosten, die alleine durch Rückenschmerzen entstehen, sind enorm. Der Anteil der Kosten, der sich auf die medizinische Behandlung

an sich bezieht, beläuft sich auf lediglich 15 %. Die restlichen 85 % der Gesamtkosten entstehen vor allem aufgrund von Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit (RKI, 2006). Rückenschmerzpatienten mit Hinweisen auf eine Chronifizierung weisen eine erhöhte Anzahl ambulanter Behandlungsfälle, Krankenhaustage und Arbeitsunfähigkeitstage auf, im Vergleich zu Patienten ohne Hinweis auf Chronifizierung. Zudem erhalten sie häufiger eine ambulante oder stationäre komplexe Schmerztherapie (IGES, 2011). Die Behandlungseffektivität bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz in der ambulanten Versorgung (ohne spezielle Schmerztherapeuten) ist allerdings gering, wahrscheinlich durch die häufigen monodisziplinären Ansätze: Die Ergebnisse einer Studie von Lang und Kollegen (2000) zeigen, dass damit nur etwa 30 % der Patienten geholfen werden konnte. Außerdem wird geschätzt, dass etwa 2.500 interdisziplinär arbeitende Schmerzeinrichtungen in Deutschland fehlen (Koch et al., 2008).

Medikamentöse Schmerztherapie nach dem WHO-Schema

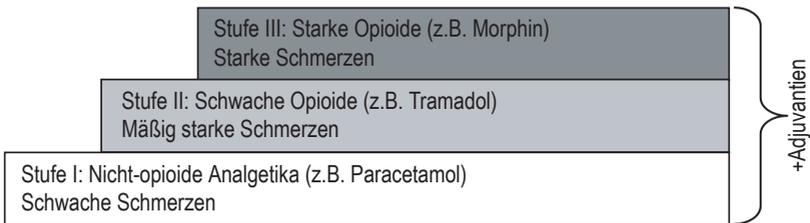
Als Basis werden drei Stufen beschrieben (s. Abbildung 3.2.1). Zunächst sollen schwache Schmerzen mit nicht-opioiden Schmerzmitteln behandelt werden. Mäßig starke Schmerzen werden zusätzlich mit schwach wirkenden Opioiden therapiert. Auf der letzten Stufe werden die schwachen Opioide gegen stark wirkende Opioide ausgetauscht, um mit ihnen starke Schmerzen zu behandeln. Auf allen Stufen können je nach Diagnose Adjuvantien (z. B. Glucocorticoide oder trizyklische Antidepressiva) die Therapie unterstützen (WHO, 1996).

Bei der Umsetzung ist es wichtig, dass die Medikamente wie folgt verabreicht werden (WHO, 1996):

- by the ladder: Die Therapie sollte sich an oben genanntem Schema orientieren. Die Umstellung auf eine höhere Stufe erfolgt bei anhaltendem Schmerz oder bei steigender Schmerzintensität.

- by mouth: Das Medikament sollte, wenn möglich oral verabreicht werden.
- by the clock: Bei der Einnahme sollten feste Intervalle eingehalten werden. Zusätzliche „rescue“-Dosen (50 bis 100 % der täglichen Dosis) können bei Durchbruchschmerzen eingenommen werden.
- for the individual: Die Dosierung, unter welcher der Schmerz kontrolliert werden kann, muss für jeden Patienten individuell bestimmt werden. Zu beachten sind Einschränkungen zum Beispiel aufgrund gesundheitlicher Gefährdungen oder durch eine unausgewogene Schaden-Nutzen-Bilanz (bei erhöhter Dosierung steigt auch das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen – UAW).
- attention to detail: Zum Beispiel sollten die Dosierungen an den persönlichen Tagesrhythmus angepasst sein. Strukturierte Hilfestellungen (wie etwa eine Auflistung aller einzunehmenden Arzneimittel mit Name, Grund der Einnahme, Dosis und Einnahmehäufigkeit) für Patienten und Angehörige helfen bei der korrekten Schmerztherapie.

Abbildung 3.2.1 WHO-Stufenschema



Mit Hilfe dieses Schemas kann der Schmerz von 70 % der Krebspatienten erfolgreich behandelt werden. Bei 16 % ist die Therapie zumindest zufriedenstellend, bei 14 % kann der Schmerz allerdings nicht gelindert werden (Meuser et al., 2001).

In der wissenschaftlichen Literatur wird das WHO-Schema und speziell

die Stufe II kritisch diskutiert. So sprechen Freynhagen und Kollegen (1994) davon, dass die zweite Stufe lediglich ein didaktisches Instrument darstelle, weil (prospektive Langzeit-) Studien fehlen würden. Eine Literaturrecherche von Grond und Radbruch (1998) ergab, dass in der Therapie chronischer Schmerzen nicht-opioide Analgetika und starke Opioide potenter sind. Mehrere Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei der Behandlung chronischer (Tumor-) Schmerzen frühzeitig auf die dritte Stufe umgestellt werden sollte bzw. die Stufe II in Einzelfällen auch ganz übersprungen werden könne (Grond & Radbruch, 1998; a-t, 2005a; Radbruch & Nauck, 2002; Piribauer & Kloke, 2008; Marinangeli et al., 2004). Zudem besteht keine Evidenz für eine Langzeitanwendung von Opioiden in der Behandlung chronischer nicht tumorbedingter Schmerzen, es zeigt sich nur eine geringe und mit der Zeit abnehmende Schmerzlinderung, eine Wirkung, die unter Berücksichtigung des UAW-Risikos bewertet und abgewogen werden muss. Deshalb kommt laut aktueller S3-Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS) eine mehrwöchige oder sogar mehrmonatige Therapie allein mit Arzneimitteln nur in speziell überprüften Einzelfällen in Frage, die engmaschig begleitet werden sollten (Reinecke & Sorgatz, 2009). Ein großes Problem bei der Umsetzung des Stufenschemas sowie bei der Behandlung von chronischen Schmerzpatienten ist zudem die Unwissenheit vieler Ärzte. Bei einer Befragung im Jahre 1997 (immerhin elf Jahre nach der ersten Veröffentlichung der Leitlinie) gaben nur 33,1 % der niedergelassenen Ärzte in einer Modellregion in Niedersachsen an, dass sie das WHO-Schema kennen würden (Ensink, 2001). Eine aktuellere Studie auf Basis einer Befragung zum Umgang mit Opioiden bei schmerztherapeutisch interessierten Ärzten bestätigt ebenfalls Wissenslücken bei den WHO-Empfehlungen sowie bei zum Beispiel Indikationsstellungen und praxisrelevanter Pharmakologie. So gaben zum Beispiel 81,9% der Ärzte an, dass sie regelmäßig Opioide verordnen. Allerdings wussten nur 12,4% die richtigen Indikationen auf Grundlage der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz zu nennen. Viele würden Opioide verordnen, obwohl Leitlinien-Empfehlungen eindeutig davon abraten, zum Beispiel bei somatoformen Schmerzen (Pflughaupt et al., 2010).

Analgetika

Schmerzmittel werden unterschieden in die nicht-opioiden Analgetika (Stufe I) sowie in die zentral wirkenden opioiden Analgetika (schwach und stark wirkende Opioide – Stufe II und III). Die nicht-opioiden Schmerzmittel wirken im Allgemeinen durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese. Dadurch kann ihnen nicht nur eine schmerzstillende Wirkung zugesprochen werden, sondern teilweise auch eine fiebersenkende (antipyretische) bzw. entzündungshemmende (antiphlogistische) Wirkung. Zu diesen Arzneimitteln gehören die nicht-sauren antipyretischen Wirkstoffe (zum Beispiel Paracetamol) und die nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) (zum Beispiel Ibuprofen und Diclofenac). Einige Wirkstoffe sind nur apothekenpflichtig, wie Acetylsalicylsäure (ASS) und Paracetamol. Sie dürfen aber für in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherte Kinder bis einschließlich elf Jahre verordnet werden oder bei schwerwiegenden Erkrankungen, wenn sie als Therapiestandard gelten. Andere Wirkstoffe wiederum sind grundsätzlich verordnungspflichtig und nur gegen Vorlage eines Rezeptes erhältlich (zum Beispiel Metamizol). Die Opioide entfalten ihre Wirkung im Gehirn und im Rückenmark, indem sie sich an die so genannten Opiatrezeptoren setzen. Zu den Wirkstoffen der schwachen Opioide zählen Tramadol, (Dihydro-) Codein¹ und die Kombination aus Tilidin und Naloxon. Diese Arzneimittel sind ausschließlich gegen Vorlage eines Rezeptes erhältlich. Starke Opioide sind zum Beispiel Morphin und Fentanyl. Sie dürfen nur auf einem speziellen Betäubungsmittel-Rezept verordnet werden.

Bei der Einteilung der Wirkstoffe in die amtliche deutsche Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC)-Klassifikation sind die Schmerzmittel unter N (Nervensystem) und O2 (Analgetika) zu finden. Die NSAR laufen als eine eigene Gruppe unter M (Muskel- und Skelettsystem) und O1A

¹ Ab einer Menge von 100 mg/Einheit fällt Dihydrocodein unter das Betäubungsmittelgesetz.

(Nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika) (DIMDI, 2011). Teilweise ist es nicht einfach, eine Trennung zwischen Analgetika und NSAR herzustellen. So wird ASS in Deutschland hauptsächlich zur Schmerztherapie eingesetzt, in höheren Dosierungen wirkt sie aber auch antiphlogistisch (Schwabe & Paffrath, 2011).

Die Gruppe der Analgetika gehört zu den am häufigsten verordneten Wirkstoffgruppen in der GKV. Im Jahr 2010 wurden insgesamt etwa 586 Mio. DDD Analgetika verordnet. Auf die schwachen Opioide entfallen etwa 230,2 Mio. DDD – allen voran Tilidin/Naloxon mit 127,8 Mio. DDD und Tramadol mit 91,1 Mio. DDD. Dihydrocodein und Codein-Kombinationen spielten nur eine untergeordnete Rolle mit 11,3 Mio. DDD. Von den nicht-opioiden Analgetika wurden 196,4 Mio. DDD verordnet – vor allem Metamizol mit 123,1 Mio. DDD. Paracetamol (13,8 Mio. DDD) und ASS (28,1 Mio. DDD) wurden im Vergleich nicht sehr häufig verordnet. Da sie nicht rezeptpflichtig sind, werden sie vermutlich zu einem Großteil ohne Rezept in der Apotheke gekauft, zumal die Zuzahlungen für ein Rezept meist den eigentlichen Packungspreis übersteigen (Schwabe & Paffrath, 2011). Diese Vermutung wird von folgenden Daten untermauert: In 2011 entfielen insgesamt 34,8% der verkauften Packungen in Apotheken auf nicht-verschreibungspflichtige Präparate, die ohne Verordnung gekauft wurden (ABDA, 2012). Nicht-rezeptpflichtige Schmerz- und Erkältungspräparate führen die Auflistung der meistverkauften Arzneimittel (nach Packungsanzahl) an (s. Tabelle 3.2.1).

Tabelle 3.2.1 Industrieabsätze der führenden 20 Arzneimittel in Deutschland 2009 (ohne Diabetes-Teststreifen)

Rang	Präparat (Hersteller) (Wirkstoff)	Anwendungsgebiet	Absatz 2009 in Mio.
1	Nasenspray-ratiopharm (Xylometazolin)	Schnupfen	23,1 (OTC)
2	Paracetamol-ratiopharm	Schmerzen, Fieber	23,0 (OTC)
3	Bepanthen (Bayer) (Dexpanthenol)	Schürfwunden	15,2 (OTC)
4	ACC (Hexal) (Acetylcystein)	Hustenlöser	14,8 (OTC)
5	Voltaren Salbe (Novartis) (Diclofenac)	Rheumat. Schmerzen	14,8 (OTC)
6	Thomapyrin (Boehr-Ingelh.) Kombi	Kopfschmerzen	11,7 (OTC)
7	Aspirin (Bayer) (Acetylsalicylsäure)	Schmerzen, Fieber	10,9 (OTC)
8	ASS-ratiopharm (Acetylsalicylsäure)	Schmerzen, Fieber	10,7 (OTC)
9	Dolormin (Ibuprofen)	Schmerzen	9,3 (OTC)
10	Ibu-ratiopharm (Ibuprofen)	Schmerzen	9,1 (OTC)
11	Sinupret (Bionorica) (Kombi)	Bronchitis, Sinusitis	8,8 (OTC)
12	Ibuhexal (Hexal) (Ibuprofen)	Schmerzen	8,5 (OTC)
13	Olynth (Johnson&Johnson) (Xylometazolin)	Schnupfen	8,7 (OTC)
14	Mucosolvan (Boehr. Ingelh)(Ambroxol)	Hustenlöser	7,9 (OTC)
15	Aspirin plus C (Bayer) (Kombi)	Schmerzen, Fieber	7,9 (OTC)
16	Nasic (MCM Klosterfrau) (Kombi)	Schnupfen	7,8 (OTC)
17	Ibu 1A PHARMA (Ibuprofen)	Schmerzen	7,5 (OTC)
18	L-Thyroxin Henning (Sanofi-Aventis)	Schilddrüsenunterfunktion	7,5 (Rx)
19	Voltaren (Novartis) (Diclofenac)	Rheumat. Beschwerden	7,4 (Rx)
20	Prospan (Engelhard) (Efeublätterextrakt)	Husten	7,4 (OTC)
Gesamtabsatz			1.585,8

Kombi = Kombinationspräparat aus mehreren Wirkstoffen, OTC = nicht-rezeptpflichtig, Rx = rezeptpflichtig
 Quelle: nach IMS Health, 2009

Brennpunkt: Metamizol und Agranulozytose

Metamizol ist ein nicht-opioides Analgetikum, das ebenfalls eine antipyretische Wirkung aufweist. In manchen Ländern ist es aufgrund des UAW-Spektrums nicht (mehr) zugelassen, zum Beispiel in Schweden, Großbritannien und den USA (Neumann, 2009). In Deutschland unterliegt Metamizol einer strengen Zulassung bei starken Schmerzen (akute postoperative Schmerzzustände oder nach Verletzungen, Kolik- und Tumorschmerzen, sowie sonstige starke Schmerzen), falls andere Schmerztherapien nicht helfen oder nicht geeignet sind, außerdem bei Fieber, welches auf andere Behandlungen nicht anspricht (KV RLP, 2009). Die Probleme bei Metamizol sind die mitunter lebensbedrohlichen UAW. Vor allem ist hier das Risiko einer Agranulozytose zu nennen, welche auch schon bei kleinen Dosierungen auftreten kann. Die Inzidenz nach Einnahme von Metamizol ist zwar niedrig und liegt je nach Schätzung zwischen 1:1.400 Verordnungen, 1:1 Mio. Anwendungswochen bzw. zwischen 1:30.000 und 1:100.000 Patienten. Die Mortalität bzw. die Letalitätsrate (das Risiko, daran zu sterben) ist allerdings recht hoch (7 % bis 32 %) (Haen, 2007; Schott-Seidenschwanz et al., 2011; The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study group, 1986; Hedemalm & Spigset, 2002). Außerdem können hypotensive Reaktionen ausgelöst werden, die ebenfalls lebensbedrohlich sein können. Die Risiken steigen bei längerer Einnahme (länger als eine Woche), hohen Dosierungen, Hypotonie (-risiko), bei hohem Fieber sowie bei parenteraler Gabe (KV RLP, 2009; AkdÄ, 2010).

Trotz der „begrenzten“ Zulassung und der lebensbedrohlichen UAW ist seit längerem ein Anstieg der Verordnungszahlen zu beobachten (Schwabe & Paffrath, 2011). Dabei gibt es zunehmend Veröffentlichungen, unter anderem von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), die von der Verwendung abraten, bzw. einen restriktiven Einsatz fordern (AkdÄ, 2011a; AkdÄ, 2010; Schott-Seidenschwanz et al., 2011; Neumann, 2009). Allerdings sollte zwischen der stationären und ambulanten Anwendung unterschieden werden. In der stationären Anwendung

können die Patienten überwacht werden, in der ambulanten Anwendung ist bei UAW-Zwischenfällen nicht unbedingt ein Arzt verfügbar, der z. B. bei Schockreaktionen intervenieren kann. Insofern ist der Anstieg der Verordnungen insbesondere in der ambulanten Versorgung kritisch zu betrachten.

Brennpunkt: Missbrauch von schwachen Opioiden

Das Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial von starken Opioiden ist größer als das von schwachen Opioiden, das Risiko eines Missbrauchs ist zudem gering, wenn eine kontrollierte Schmerztherapie durchgeführt wird (BAK, 2011). Trotzdem gibt es verschiedene Studien, die eine Missbrauchsentwicklung während einer Tramadol-Therapie aufzeigen. Bei Personen mit einer bestehenden oder vorangegangenen Abhängigkeits-/Missbrauchshistorie besteht ein größeres Risiko als bei Personen ohne einen solchen Hintergrund (Brinker et al., 2002; a-t, 2007; Skipper et al., 2004; Tjäderborn et al., 2009). Ein Hinweis auf missbräuchlichen Gebrauch von Tilidin/Naloxon gibt das Landeskriminalamt in Berlin: 2006 wurden 1.800 gefälschte Rezepte sichergestellt – 80 % davon betrafen Tilidin (aerzteblatt.de, 2007). Um das Missbrauchsrisiko gering zu halten, sollte bei den Patienten auf eine bestehende oder frühere Suchtproblematik geachtet werden. Eine schnellwirkende und flüssige Darreichungsform wie Tropfen birgt ein höheres Missbrauchsrisiko als Retard-Produkte, die den Wirkstoff gleichmäßig über eine längere Zeit abgeben. Besonders eine Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen sollte nur in Einzelfällen erfolgen, und es sollte immer wieder eine Überprüfung der Dosis sowie einer eventuell bestehenden Abhängigkeit erfolgen. Die Einbeziehung eines speziellen Schmerztherapeuten ist hier anzuraten (Reinecke & Sorgatz, 2009).

Analyse der Verordnungsdaten 2011

Im Mittelpunkt der vorliegenden Auswertungen stehen Analgetika-Verordnungen. Diese wurden anhand der ersten drei Stellen des ATC-Codes

(„N02“) selektiert. Mit Hilfe des vollständigen Codes wurden daraus die nicht-opioiden Analgetika und die schwachen Opioide ausgewählt.

Zunächst wurden allgemeine Berechnungen durchgeführt. Die Anzahl der verordneten Packungen und DDDs im Jahr 2010 und 2011 wurden bestimmt. Für eine komplette Darstellung der nicht-opioiden Analgetika wurden hierfür auch die NSAR (ATC: M01A) Diclofenac, Ibuprofen und die COX-2-Hemmer hinzugezogen. Im Weiteren wurden die Anteile der einzelnen Darreichungsformen und der verordnenden Facharztgruppen für die Analgetika berechnet. Die Facharztgruppen wurden eingeteilt in Haus- und Allgemeinärzte, Anästhesisten, Chirurgen/Orthopäden, fachärztlich tätige Internisten und sonstige Fachgruppen.

Nach diesen allgemeinen Auswertungen wurden Analysen auf Personenebene durchgeführt. Es wurden Prävalenzen nach Geschlecht und Altersgruppe sowie für einzelne Wirkstoffe berechnet. Zudem wurden insbesondere für die schwachen Opioide Berechnungen für „Hochverbraucher“-Gruppen durchgeführt. Ein Hochverbrauch ist dabei mit über 180 DDD im Jahr definiert (siehe auch Ronge, 2003 und Bronder et al., 1990). Das bedeutet, dass ein Hochverbraucher eine ausreichend große Menge Opioide verordnet bekam, um über ein halbes Jahr in der Hauptindikation behandelt zu werden.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 2.297.438 Packungen und 23.211.341,36 DDD nicht-opioide Analgetika sowie 1.182.042 Packungen und 28.661.549,23 DDD schwache Opioide im Jahr 2011 verordnet. Es wurden also insgesamt mehr Packungen der nicht-opioiden Analgetika verordnet, andererseits mehr DDD von schwachen Opioiden (s. Tabelle 3.2.1). Insgesamt können beide Gruppen einen kleinen Zuwachs in den verordneten DDD-Mengen verbuchen. Die am häufigsten verordneten Wirkstoffe waren Metamizol, Tilidin/Naloxon und Tramadol. Die Verordnungen der schwachen Opioide

Tramadol (-Kombinationen) und (Dihydro-) Codein haben im Vergleich zum Vorjahr zugunsten von Tilidin/Naloxon im Jahr 2011 abgenommen. Bei den nicht-opioiden Analgetika hat vor allem Metamizol einen großen Anstieg der Verordnungen von über 10 % zu verzeichnen.

Tabelle 3.2.2 Verordnete Packungen und DDD nicht-opioider Analgetika und schwacher Opioide in 2010 und 2011

Wirkstoff (-gruppe)	2010		2011			
	Packungen	DDD	Packungen	[+/-] in %	DDD	[+/-] in %
Schwache Opioide:	1.195.709	27.967.556,70	1.182.042	-1,14	28.661.549,23	+2,48
Dihydrocodein	3.388	99.542,58	3.097	-8,59	93.409,31	-6,16
Codein	209.096	1.583.796,45	180.125	-13,86	1.462.931,67	-7,63
Tramadol	455.876	10.330.089,63	440.635	-3,34	10.101.846,06	-2,21
Tramadol- Kombinationen	25.667	272.237,50	23.222	-9,53	250.860,00	-7,85
Tilidin/Naloxon	501.682	15.681.890,54	534.963	+6,63	16.752.502,19	+6,83
Nicht-opioide Analgetika	2.175.041	22.392.881,57	2.297.438	+5,63	23.211.341,36	+3,65
Salicylsäure und Derivate:	63.925	2.842.752,79	36.313	-43,19	1.958.571,87	-31,10
Acetyl- salicylsäure	59.832	2.816.452,80	32.474	-45,72	1.933.661,22	-31,34
Anderer	4.093	26.299,99	3.839	-6,21	24.910,66	-5,28
Pyrazolone:	1.570.998	14.408.729,00	1.731.879	+10,24	15.961.970,07	+10,78
Metamizol	1.570.902	14.408.422,33	1.731.793	+10,24	15.961.635,07	+10,78
Anderer	96	306,68	86	-10,42	335,01	+9,24
Anilide:	371.121	1.336.625,65	359.897	-3,02	1.297.142,96	-2,95
Paracetamol	370.936	1.335.536,76	359.686	-3,03	1.295.862,45	-2,97
Paracetamol- Kombinationen	185	1.088,89	211	+14,05	1.280,51	+17,60
Sonstige	168.997	3.804.774,12	169.349	+0,21	3.993.656,45	+4,96
Gesamt	3.370.750	50.360.438,27	3.479.480	+3,23	51.872.890,59	+3,00

Auch die Anzahl der NSAR-Verordnungen ist im Jahr 2011 etwas gestiegen. Der Anstieg entfällt vor allem auf die Wirkstoffe Ibuprofen und COX-2-Hemmer. Die Verordnungen von Diclofenac sind dagegen gesunken (s. Tabelle 3.2.2).

Tabelle 3.2.3 Verordnete Packungen und DDD nicht-steroidaler Antirheumatika in 2010 und 2011

Wirkstoff	2010		2011			
	Packungen	DDD	Packungen	[+/-] in %	DDD	[+/-] in %
Diclofenac	1.643.547	50.290.927,94	1.561.441	-5,00	48.461.695,76	-3,64
Ibuprofen	2.308.116	45.384.833,01	2.483.522	+7,60	49.517.473,76	+9,11
Cox-2-Hemmer	228.975	11.437.187,26	252.276	+10,18	12.458.872,57	+8,93
Gesamt	4.180.638	107.112.948,21	4.297.239	+2,79	110.438.042,09	+3,10

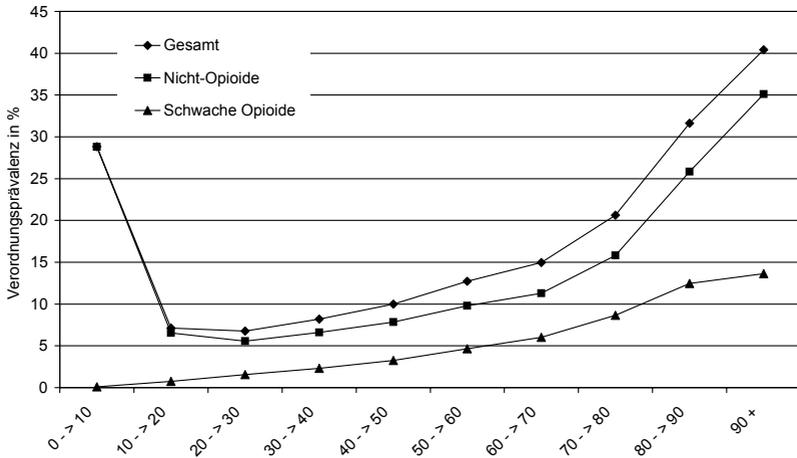
Die am häufigsten gewählte Darreichungsform bei den nicht-opioiden Analgetika sind mit Abstand die Tropfen (39,5% der Packungen, 44,1% der DDD), danach Tabletten (19,8%, 20,5%). Das in dieser Gruppe am häufigsten verordnete Metamizol wurde mit 52,5% aller Packungen und 64,1% aller DDD überdurchschnittlich oft in Tropfenform verordnet. Die schwachen Opioide wurden am häufigsten als Retard-Tablette bzw. -Kapsel (50,7%, 65,4%) und danach als Tropfen verordnet (26,2%, 26,9%). Die Anteile belaufen sich bei den beiden mit Abstand am häufigsten verordneten Wirkstoffen Tilidin/Naloxon und Tramadol bei der Retard-Form auf 66,0% bzw. 55,5% aller Packungen und 71,4% bzw. 66,6% aller DDD. Bei der Tropfenform liegen die Anteile für Tilidin/Naloxon bei 32,9% aller Packungen und 28,2% aller DDD sowie für Tramadol bei 30,0% und 29,1%. Somit bekommt knapp jeder dritte Patient, der mit diesen Wirkstoffen behandelt wird, die Tropfenform.

Am häufigsten verordneten die Allgemein- und Hausärzte: Bei den nicht-opioiden Analgetika waren es 71,3% aller Packungen und 79,1% aller DDD. Mit deutlichem Abstand folgen sonstige Fachgruppen (16,4%,

8,1%), die Chirurgen/Orthopäden (8,5%, 6,7%), die Anästhesisten (2,1%, 3,9%) und die fachärztlich tätigen Internisten (1,8%, 2,2%). Auch bei den schwachen Opioiden verordneten die Allgemein- und Hausärzte mit 74,3% der Packungen und 79,3% der DDD am häufigsten. Danach rangieren die Chirurgen/Orthopäden auf Rang zwei (11,3%, 8,1%), sonstige Fachgruppen auf Rang drei (9,1%, 5,2%), Anästhesisten auf Rang vier (3,2%, 5,2%) und die fachärztlich tätigen Internisten auf Rang fünf (2,1%, 2,3%). Bei der Verordnung der Tropfenform spielen die Allgemein- und Hausärzte mit 83,9% der verordneten Metamizol-DDD, 83,2% der Tramadol-DDD sowie 81,1% der Tilidin/Naloxon-DDD ebenfalls die größte Rolle.

Die Auswertungen auf Personenebene zeigen, dass insgesamt 1.289.910 Personen mindestens eine Verordnung bekommen haben (insgesamt 14,2% der Versicherten – davon Männer: 12,1% und Frauen: 15,7%). 82,5% dieser Personen bekamen nicht-opioide Analgetika, insbesondere Metamizol (59,4% der Personen mit einer Verordnung) und Paracetamol (18,4%). 29,6% bekamen eine Verordnung für schwache Opioide, allen voran Tramadol (12,0%) und Tilidin/Naloxon (11,6%), aber auch Codein-Präparate (7,7%). Dihydrocodein und Tramadol-Kombinationen werden eher selten verordnet. Im Bereich der nicht-opioiden Analgetika liegt die Versorgungsprävalenz bei 11,7% (Männer: 10,1%; Frauen: 12,9%) und bei den schwachen Opioiden bei 4,2% (3,3%; 4,9%). Frauen bekommen also häufiger mindestens eine Verordnung als Männer. Die Prävalenzen unterscheiden sich nicht nur nach Geschlecht, sondern auch nach Altersgruppe (s. Abbildung 3.2.2). Es zeigt sich, dass in jeder Altersgruppe die Versorgungsprävalenz bei den nicht-opioiden Analgetika höher liegt als bei den schwachen Opioiden. Die höchsten Prävalenzen sind bei beiden Gruppen in der Altersgruppe der 90-Jährigen und Älteren zu finden (35,1% vs. 13,6%). Die nicht-opioiden Analgetika haben einen Hochpunkt bei den Kindern bis unter zehn Jahre, danach sinkt die Prävalenz erheblich ab und steigt mit zunehmendem Alter fast durchgängig an. Die Versorgungsprävalenz liegt bei den schwachen Opioiden in der Altersgruppe bis unter zehn Jahre bei 0,1% und steigt von da auch kontinuierlich an.

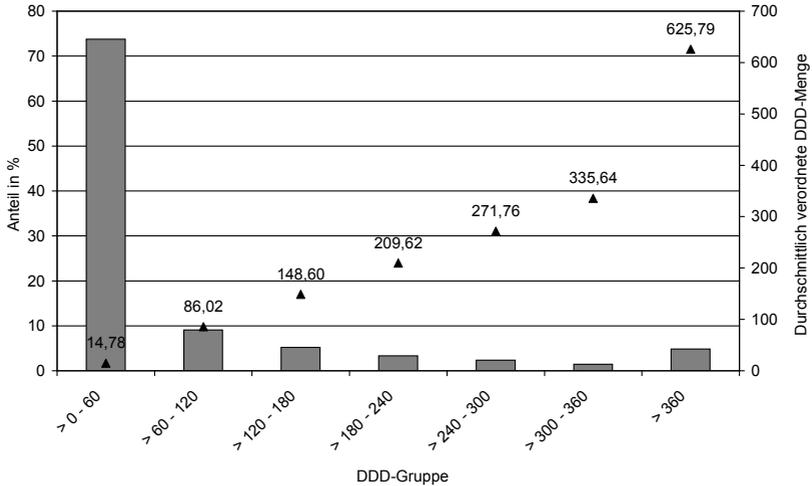
Abbildung 3.2.2 Verordnungsprävalenzen nach Altersgruppe in Prozent



Die verordnungstärksten Wirkstoffe weisen Prävalenzen von 1,6% bei Tilidin/Naloxon, 1,7% bei Tramadol und 8,4% bei Metamizol auf.

Die Analysen der Hochverbraucher zeigen, dass 12,0% der Versicherten eine Verordnung für schwache Opioide über 180 DDD verordnet bekommen. In Abbildung 3.2.3 ist zu sehen, dass zwar knapp 75% höchstens 60 DDD (im Durchschnitt 14,8 DDD) verordnet bekommen, aber immerhin gibt es auch etwa 5% der Opioid-Patienten, die über 360 DDD im Jahr verordnet bekommen. Insbesondere fällt die durchschnittlich verordnete DDD-Menge von 625,8 DDD in dieser Gruppe auf.

Abbildung 3.2.3 Anteile von Versicherten mit Verordnung für schwache Opiode in Verbrauchsgruppen und durchschnittliche DDD-Menge



Diskussion und Schlussfolgerungen

Mit den vorliegenden Ergebnissen kann der ansteigende Trend in den Metamizol-Verordnungen bestätigt werden. Schwabe und Paffrath (2011) fanden für 2010 eine Steigerung der GKV-Verordnungen von 7,5% im Vergleich zum Vorjahr. Unsere Ergebnisse zeigen von 2010 auf 2011 sogar einen Anstieg von 10,8% (bezogen auf die verordnete DDD-Menge). Die Verordnungsprävalenz von 8,4% ist ebenfalls auffällig hoch, es muss daher ein eher sorgloser Umgang der ambulant tätigen Ärzte (allen voran der Allgemein- und Hausärzte) mit Metamizol vermutet werden. Bei den eingeschränkten Indikationen wären eher niedrigere Verordnungsmengen zu erwarten, vor allem auch kein derartiger Anstieg der Verordnungen. Wahrscheinlich liegt in vielen Fällen ein bedenklicher Off-Label-Use vor (ein Gebrauch außerhalb der Zulassung). In Zukunft sollten die Ärzte den wiederholten Forderungen, unter anderem von der AkdÄ, nach einem restriktiven Einsatz nachkommen. Metamizol sollte im ambulanten Bereich

streng entlang der Zulassung verordnet werden. Kommt es zur Verordnung, muss der Arzt seinen Patienten unbedingt über die gravierenden und möglicherweise sogar lebensbedrohlichen UAW aufklären und ihm erklären, worauf er zu achten hat, damit im Notfall gehandelt werden kann – das empfiehlt auch die Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz (KV RLP, 2009).

In den Analysen zeigte sich, dass 12,0% der Versicherten mit einer Verordnung für schwache Opioide mehr als 180 DDD in 2011 verordnet bekamen. Unter ihnen sind auch Patienten, die in einem Jahr über 360 DDD und sogar durchschnittlich über 625 DDD verordnet bekamen. Diese Verordnungsmengen sind insbesondere unter dem Aspekt, dass keine Evidenz für eine Langzeitanwendung (bei nicht tumorbedingten Schmerzen) besteht und es Berichte über Missbrauch bei diesen Substanzen gibt, sehr fragwürdig. Hinzu kommt die große Anzahl an Verordnungen für Tropfen, auch dies könnte auf einen Missbrauch hinweisen. Auf Basis von Umfrageergebnissen in Apotheken (von der Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker) wird zudem geschlossen, dass die GKV-Verordnungszahlen das Ausmaß von Missbrauch und Abhängigkeit nicht ausreichend darstellen können, da häufig auf Privatrezept verordnet wird (Mende, 2011). Zur Verbesserung der Versorgung von chronischen Schmerzpatienten und zur Vermeidung von Missbrauchs- und Suchtproblematiken müssen Ärzte (und auch hier insbesondere die Allgemein- und Hausärzte) unbedingt in der Anwendung des WHO-Schmerzschemas und im Umgang mit Opioiden geschult werden. Nur so können Über-, Unter- und Fehlversorgung von Schmerzpatienten vermieden werden. Dass Wissenslücken und Defizite in diesen Bereichen bestehen, haben bereits verschiedene Studien zeigen können (Wiese et al., 2011; Pflughaupt et al., 2010; Felleiter et al., 2005; Sabatowski et al., 2001).

In der Verordnung der schwachen Opioide wird es zu einer Veränderung kommen: In flüssiger Darreichungsform wird die Kombination aus Tilidin und Naloxon demnächst unter das Betäubungsmittelgesetz fallen und ist

damit nur auf speziellen Betäubungsmittelrezepten erhältlich. Auch die Bundesärztekammer befürwortet die Entscheidung des Betäubungsmittelausschusses beim Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte in ihrer Stellungnahme (Bundesärztekammer, 2012). Es ist zu hoffen, dass diese Änderung zum Nachdenken bei den niedergelassenen Ärzten anregt, aber vermutlich wird es hauptsächlich eine Umverlagerung auf den Wirkstoff Tramadol geben. Die tatsächliche Entwicklung bleibt aber letztlich abzuwarten.

Ein Schlüssel zur Verbesserung der Versorgung insgesamt ist ohne Zweifel die Kommunikation zwischen Ärzten verschiedener Fachgruppen, aber auch zwischen Arzt und Patient. So können Ärzte voneinander lernen, Wissen über aktuelle Leitlinien und Evidenz austauschen und Patienten über Risiken und Besonderheiten aufklären. Fort- und Weiterbildungsangebote sowie Qualitätszirkel zum Thema Schmerztherapie und Langzeitanwendung von Analgetika sowie die Besprechung von speziellen Einzelfällen können dabei unterstützen. Wichtig wäre es, mehr Aufmerksamkeit für einen verantwortungsbewussten Umgang mit Medikamenten zu wecken und neben den vielfältigen medikamentösen Behandlungsstrategien auch die nicht-medikamentösen Ansätze in der Schmerztherapie mit einzubeziehen.

3.3 Stark wirkende Opioide

Falk Hoffmann

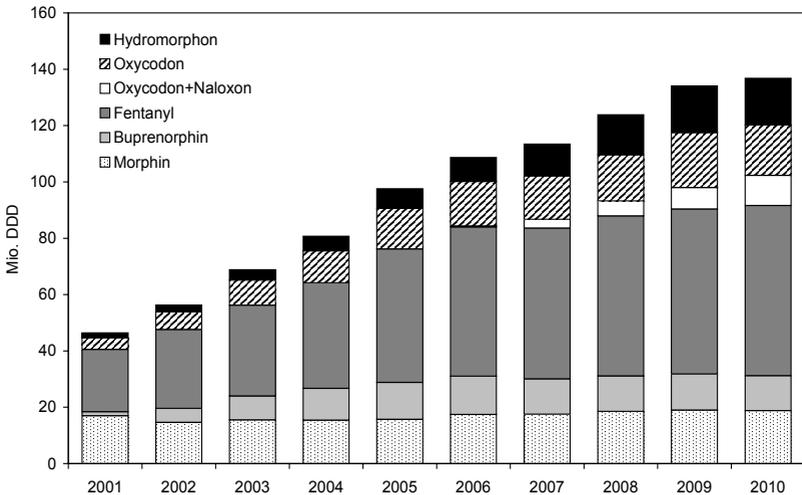
Hintergrund: Stark wirkende Opioide in der ambulanten Versorgung

Stark wirkende Opioide gehören zur Stufe III des WHO-Stufenschemas und kommen in der Schmerztherapie dann zum Einsatz, wenn Nicht-Opioid-Analgetika und schwache Opioide nicht mehr ausreichend wirksam sind. Etwa die Hälfte der im ambulanten Bereich mit stark wirkenden Opioiden versorgten Patienten leidet an Tumorschmerzen, die andere Hälfte wird aufgrund nicht tumorbedingter Schmerzen behandelt (Simmenroth-Nayda, 2003). Alle stark wirkenden Opioide unterliegen in Deutschland der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV, 2011). Die Versorgung mit solchen „besonderen“ Medikamenten unterscheidet sich in verschiedenen Punkten stark von der mit anderen Arzneimitteln.

Im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln (mit Ausnahme von Thalidomid und Lenalidomid, für die es seit Februar 2009 spezielle T-Rezepte gibt) werden Betäubungsmittel nicht auf dem Rezeptvordruck nach Muster 16 sondern auf Betäubungsmittelrezepten (BtM-Rezepten) verordnet. BtM-Rezepte sind dreiteilige Vordrucke (wovon zwei Durchschläge sind), die von der Bundesopiumstelle beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf ärztliche Anforderung personengebunden ausgegeben werden. Die Rezepte enthalten die BtM-Nummer des Arztes, das Ausgabedatum und eine laufende Rezeptnummer. Sie sind nach dem Verordnungsdatum nur sieben Tage lang gültig (also insgesamt acht Tage). Im Gegensatz dazu können andere Arzneimittelrezepte (mit Ausnahme von Thalidomid und Lenalidomid) innerhalb eines Monats ab Ausstellung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse eingelöst werden. Auch der Verbleib der verordneten BtM-Rezepte ist genau geregelt: Die Teile I bzw. III müssen jeweils für drei Jahre von der Apotheke bzw. dem Verschreiber aufbewahrt werden, Teil II geht zur Abrechnung an die

Krankenkasse. In der BtMVV sind zudem jeweils für Ärzte, Zahnärzte und Tierärzte Verordnungshöchstmengen festgelegt.

Abbildung 3.3.1 Verordnungsvolumen häufig eingesetzter stark wirkender Opiode zulasten der GKV in den Jahren 2001 bis 2010 (Daten aus: Schwabe & Paffrath, 2003; 2004a und b; 2006-2007; 2008a und b; 2009-2011)*



* aufgrund von Veränderungen der DDD-Werte bei Oxycodon, Hydromorphon, Fentanyl und Oxycodon + Naloxon mussten vorherige Jahre auf Basis der Veränderungen zu den Vorjahren berechnet werden

Frühere Untersuchungen zur Versorgung mit starken Opioiden im ambulanten Bereich zeigten, dass diese sehr zurückhaltend verordnet wurden und große Unsicherheiten bei den verordnenden Ärztinnen und Ärzten bestanden. Dafür verantwortlich gemacht wurden „soziale Barrieren“ bzw. unbegründete Vorurteile (der sog. „Morphinmythos“ war lange Zeit sowohl bei Ärzten als auch Pflegekräften verbreitet), Wissensdefizite sowie die gesetzlichen Bestimmungen (Simmenroth-Nayda, 2003). Neuere Untersuchungen deuten jedoch an, dass die BtMVV von der Mehrheit der Ärzte nicht mehr als Hinderungsgrund für die Verschreibung starker Opiode

angesehen wird (Pflughaupt et al., 2010). Insgesamt hat sich das Verordnungsvolumen starker Opioide zulasten der GKV in den letzten zehn Jahren nahezu verdreifacht (s. Abbildung 3.3.1). Betrachtet man diesen Verlauf näher, fallen erhebliche Verordnungsanstiege bei a) Oxycodon und Hydromorphon, b) Fentanyl sowie c) bei der fixen Kombination aus Oxycodon und Naloxon auf.

Über etwa 25 Jahre galt Morphin in der Stufe III des WHO-Stufenschemas als unumstrittenes Mittel der Wahl. Auch die häufig in diesem Zusammenhang zitierten Empfehlungen der European Association for Palliative Care (EAPC) zur Behandlung von Tumorschmerzen aus dem Jahre 2001 sprechen sich deutlich für Morphin aus (Hanks et al., 2001). In den letzten Jahren hat jedoch eine Art Paradigmenwechsel stattgefunden, so dass das Anfang 2012 publizierte Update der EAPC zwar noch immer Morphin als Prototyp der Stufe III ansieht, jedoch keine entscheidenden Unterschiede zwischen oral verabreichtem Morphin, Oxycodon und Hydromorphon feststellen kann (Caraceni et al., 2012). Es wird nun empfohlen, als Mittel der Wahl der Stufe III einen dieser drei Wirkstoffe einzusetzen. Die gleiche Empfehlung findet sich beispielsweise in einer aktuellen kanadischen Leitlinie zur Therapie nicht tumorbedingter Schmerzen (Kahan et al., 2011). Auch die deutsche Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ (LONTS) gibt auf der Stufe III keine klare Empfehlung mehr ausschließlich für Morphin (DGSS et al., 2009). In diesem Zusammenhang ist der Verordnungsanstieg von Oxycodon und Hydromorphon durchaus leitliniengerecht. Überraschend ist trotzdem, dass sich das Verschreibungsvolumen von Morphin über die letzten Jahre nicht verändert hat und dass der 2010 auf Morphin, Oxycodon und Hydromorphon entfallende Anteil an starken Opioiden bei weniger als 40% liegt.

Hinweise auf unkritische Anwendung von Fentanylpflastern

Auffällig ist die zunehmende Verschreibung des Wirkstoffs Fentanyl. Im Jahr 2010 lag sein Verordnungsvolumen in der GKV bei 60,4 Mio. DDD, was einem Anteil von 44 % aller starken Opioide entspricht. Obwohl Fentanyl mittlerweile auch als Nasenspray sowie als Sublingual- und Lutschtablette verfügbar ist, wird es im ambulanten Bereich nahezu ausschließlich transdermal angewendet. Solche Pflaster sind in Deutschland seit 1995 zugelassen. Nach dem Aufkleben setzt die Wirkung nach etwa sechs bis zwölf Stunden ein und der Wirkstoff wird kontinuierlich über die Haut abgegeben. Nach 72 Stunden sollte ein Wechsel erfolgen (Fachinformation Durogesic[®], 2011). Fentanylpflaster können bei stabilem Schmerzmittelbedarf eine wirksame Alternative zu stark wirkenden oralen Opioiden sein. Sie werden aber vor allem als eine effektive Behandlung für solche Patienten empfohlen, die nicht schlucken oder aus anderen Gründen keine oralen Schmerzmittel einnehmen können (Caraceni et al., 2012). Durch die versetzt eintretende Wirkung und die auch nach Entfernen der Pflaster weiterhin bestehende Wirkstoffkonzentration ist die Anwendung bei Personen kritisch zu sehen, die vorher noch kein Opioid der Stufe III erhalten haben (sog. opioidnaive Patienten). Hier kann es zu Überdosierungen mit schwerwiegenden Folgen wie Bewusstseinsstörungen oder sogar zur Atemdepression kommen. In den USA beispielsweise sind Fentanylpflaster deshalb nur bei opioidtoleranten Patienten (die über eine Woche und mehr mindestens 60 mg Morphin pro Tag oder die Äquivalenzdosis eines anderen Opioids eingenommen haben) zugelassen (AkdÄ, 2012). Laut der deutschen Fachinformation sind die klinischen Erfahrungen bei opioidnaiven Patienten begrenzt, es wird empfohlen, zunächst niedrig dosierte unretardierte Opioide einzusetzen und die Dosis langsam zu steigern (Fachinformation Durogesic[®], 2011). In der Praxis werden diese Empfehlungen jedoch nicht ausreichend umgesetzt, wie eine kürzlich publizierte Arbeit zeigt (Garbe et al., 2012).

In dieser Studie auf Basis von Krankenkassendaten wurden Patienten mit Erstverordnung eines Fentanylpflasters zwischen 2004 und 2006 eingeschlossen. Diese durften mindestens sechs Monate vor Erstverordnung keine Fentanylpflaster erhalten haben und im letzten Monat nicht stationär behandelt worden sein. Als opioidnaiv galten Patienten dann, wenn sie in den drei Monaten vor Erstverordnung kein anderes starkes Opioid verschrieben bekommen hatten. Von den insgesamt 35.262 eingeschlossenen Erstanwendern (35,7% mit Tumordiagnosen) waren 84,5% opioidnaiv. Von diesen 29.793 Patienten hatten 46,5% vorher lediglich schwach wirkende Opioide der Stufe II und 26,7% noch überhaupt kein anderes Schmerzmittel erhalten. Der verbleibende Anteil hatte vorher lediglich Nicht-Opioid-Analgetika der Stufe I bekommen. Weiterhin auffällig war, dass die Therapie bei fast drei Viertel der opioidnaiven Patienten (71,2%) nicht mit der niedrigsten verfügbaren Dosierung (12,5µg/Stunde) begonnen wurde und etwa die Hälfte nur eine einmalige Verordnung erhalten hatte. Bei erstaunlichen 72,5% der opioidnaiven Patienten gab es keine Diagnosen, die Hinweise auf mögliche Probleme für eine orale Einnahme lieferten. Die Ergebnisse dieser Studie führten auch zu einer Reaktion der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die noch einmal explizit davor warnte, Fentanylpflaster unkritisch bei opioidnaiven Patienten oder solchen mit akuten Schmerzen einzusetzen (AkdÄ, 2012).

Oxycodon und Naloxon: Kann Targin® wirklich mehr?

Die Fixkombination aus dem seit langem generisch verfügbaren Oxycodon und Naloxon (in Targin®) wurde 2006 in den deutschen Markt eingeführt und hat seitdem einen steilen Verordnungszuwachs erfahren (s. Abbildung 3.3.1). Targin® wurde im „Fast-track“-Verfahren nach §28 des Arzneimittelgesetzes lediglich auf Basis von Phase-I- und Phase-II-Studien zugelassen (a-t, 2006). Solche schnellen Zulassungen erfolgen eigentlich nur dann, wenn hinreichende Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass das Arzneimittel einen großen therapeutischen Wert haben kann und deshalb ein öffentliches Interesse an seiner unverzüglichen Verfügbarkeit besteht.

Der Opioidantagonist Naloxon (also eigentlich ein „Gegenmittel“ für Opiode) soll lokal im Darm die Opioidrezeptoren blockieren und damit einer opioid-induzierten Obstipation entgegenwirken (Fachinformation Targin[®], 2011). Obstipation ist eine relevante Nebenwirkung aller Opiode, die auch die Lebensqualität der Betroffenen einschränken kann. Die Zahlen zur Häufigkeit schwanken jedoch je nach Kollektiv und Erhebungsmethode erheblich. Laut der deutschen Leitlinie tritt Obstipation bei 39% der mit Opioiden wegen nicht tumorbedingter Schmerzen Behandelten auf (DGSS et al., 2009). Bei Patienten mit Tumorschmerzen liegen die Werte mit 72 bis 87% teils deutlich höher (Candy et al., 2011).

Der Hersteller verspricht in seiner Werbung „Targin[®] kann mehr“ und eine „2-fach wirksame Schmerztherapie“, die „stark gegen Schmerzen + überlegen verträglich“ ist (z.B. im Deutschen Ärzteblatt vom 25. November 2011). Bisher liegen drei vollständig publizierte randomisierte kontrollierte und doppelt verblindete Phase-III-Studien zu nicht tumorbedingten Schmerzen vor (Löwenstein et al., 2009; Simpson et al., 2008; Vondrackova et al., 2008). Das Design dieser vom Hersteller Mundipharma gesponserten Studien ist im Wesentlichen vergleichbar, lediglich Dosierungen bzw. Einschlusskriterien sind unterschiedlich. Vor der Randomisierung wurden jeweils andere Opiode ausgeschlichen und auf Oxycodon umgestellt. Anschließend wurden die Probanden für zwölf Wochen entweder mit Oxycodon bzw. Oxycodon in gleicher Dosierung plus Naloxon behandelt. In einer Studie an 463 Patienten mit mäßigen bis starken Rückenschmerzen, die 20 bis 40 mg Oxycodon täglich erhielten, wurde zusätzlich eine dritte Gruppe mit Placebo behandelt. Hier wurde primär die Überlegenheit gegenüber Placebo untersucht, die dann auch gezeigt wurde. Die Auswirkungen auf die Darmtätigkeit wurde nur in einer Subgruppe von 59 Patienten untersucht (Vondrackova et al., 2008). In den anderen beiden Studien wurden 322 bzw. 265 Patienten mit Obstipation über zwölf Wochen mit 20 bis 50 mg bzw. 60 bis 80 mg Oxycodon oder Oxycodon plus Naloxon täglich behandelt (Löwenstein et al., 2009; Simpson et al., 2008). Primärer Endpunkt war jeweils die Verbesserung der Darmtätigkeit nach

vierwöchiger Behandlung, gemessen über den von der Herstellerfirma entwickelten „bowel function index“ (BFI). Dieser Index erfasst das Stuhlverhalten der letzten sieben Tage und bildet sich aus dem Mittelwert der drei Komponenten Leichtigkeit des Stuhlgangs, Gefühl der unvollständigen Darmentleerung und der persönlichen Einschätzung der Obstipation. Diese werden jeweils auf einer Skala von 0 bis 100 erfasst, wobei größere Werte mehr Beschwerden bedeuten. Eine Veränderung von zwölf oder mehr wird als klinisch relevant angesehen. Nach vier Wochen wurde dieses Ziel in beiden Studien erreicht, bei Simpson et al. (2008) verbesserte sich der durchschnittliche BFI von 61,0 auf 51,6 (Oxycodon) bzw. 61,8 auf 34,9 (Oxycodon/Naloxon). Bei Löwenstein et al. (2009) veränderten sich die Werte unter Oxycodon von 64,1 auf 53,3 und unter Oxycodon/Naloxon von 67,4 auf 40,9. Ähnliche Unterschiede zeigten sich noch nach zwölf Wochen. In einer gepoolten Analyse dieser beiden RCTs wurde die Nicht-Unterlegenheit der analgetischen Wirksamkeit von Oxycodon/Naloxon im Vergleich zu Oxycodon bei den eingesetzten Dosierungen bis 80 mg täglich gezeigt (Löwenstein et al., 2010). Interessanterweise wurde dabei kein Unterschied in der Lebensqualität (gemessen am SF-36) zwischen den beiden Behandlungen gefunden, obwohl sich in allen drei Studien als entscheidendes Argument für die Kombination findet, dass durch die Obstipation die Lebensqualität eingeschränkt ist und diese durch adäquate Behandlung verbessert werden kann.

Kann Targin[®] nun wirklich mehr? Im ersten RCT litten insgesamt 59 von 305 mit Oxycodon/Naloxon bzw. Oxycodon Behandelten zur Randomisierung an Obstipation (19,3%) und nur bei diesen wurde der BFI untersucht (Vondrackova et al., 2008). Die anderen beiden RCTs schlossen ausschließlich Patienten mit Obstipation ein. Ob Patienten ohne ausgeprägte opioid-induzierte Obstipation profitieren, ist somit unklar. In all diesen drei Studien war der Gebrauch von Abführmitteln (Laxantien) im Protokoll festgelegt. Es war ausschließlich Bisacodyl erlaubt, wobei die Patienten angehalten waren, bis zur Einnahme mindestens 72 Stunden nach der letzten Darmentleerung zu warten. In allen drei RCTs wurden

unter der Kombination weniger Abführmittel eingenommen, bei Löwenstein et al. (2009) beispielsweise von 43,1% vs. 63,7% der Patienten unter Oxycodon/Naloxon vs. Oxycodon. Dabei darf aber nicht vergessen werden, dass in diese Studie ausschließlich Patienten mit gesicherter Obstipation und weniger als drei Darmentleerungen pro Woche eingeschlossen wurden. Alle aktuellen Leitlinien empfehlen hingegen bereits bei Beginn einer Opioidtherapie eine prophylaktische Begleittherapie der Obstipation einzuleiten (Caraceni et al., 2012; DGSS et al., 2009; Librach et al., 2010). Auch wenn die Evidenz für die unterschiedlichen Abführmittel insgesamt begrenzt ist (Candy et al., 2011), werden als Mittel der Wahl die osmotisch wirksamen Laxantien Lactulose und Macrogol empfohlen (Librach et al., 2010). Macrogol scheint insgesamt noch Vorteile gegenüber Lactulose aufzuweisen (Lee-Robichaud et al., 2010). In einer britischen Studie waren Macrogol (31%) und Lactulose (29%) auch die am häufigsten bei Patienten mit Obstipation verordneten Abführmittel im Jahr 2009, das in den Targin®-Studien verwendete Bisacodyl hingegen wurde so gut wie gar nicht eingesetzt (3%) (Shafe et al., 2011).

Kürzlich wurde zudem ein RCT für Tumorschmerzen veröffentlicht, bei dem 184 Patienten über vier Wochen mit (zu Studienbeginn) 20 bis 80 mg Oxycodon oder Oxycodon plus Naloxon täglich behandelt wurden (Ahmedzai et al., 2012). Von diesen litten alle bis auf einen Patienten zu Studienbeginn an Obstipation, das oben bereits beschriebene „Bedarfstherapieschema“ mit Bisacodyl kam erneut zum Einsatz. Auch in dieser Studie wurde eine deutliche Senkung des BFI nach vier Wochen durch die Kombinationstherapie erreicht. Auffällig war zudem, dass unerwünschte (85,9% vs. 77,2%) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (5,4% vs. 3,3%) unter der Kombination häufiger auftraten. In den beiden gepoolten Studien gab es geringere Unterschiede bei unerwünschten (61,0% vs. 57,3%) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (4,5% vs. 4,4%) (Löwenstein et al., 2010). Weiterhin „unerwünscht“ könnte der Wirkverlust bei höheren (und bisher nicht in Studien untersuchten) Dosierungen der Kombination sein, der durch das „Gegenmittel“ Naloxon

ausgelöst wird. Eine solche Beobachtung wurde in einem kürzlich publizierten Fallbericht beschrieben, wo bei einem Patient trotz Steigerung auf 240 mg Oxycodon/120 mg Naloxon täglich keine Besserung der Schmerzen eintrat, jedoch nach Umstellung auf diese Dosierung von Oxycodon allein (Mercadante et al., 2011). Überhaupt kann es bei Tumorpatienten Schwierigkeiten geben, weil sie sehr hohe Dosen retardierter Opioide und zusätzlich aufgrund akuter Schmerzattacken weitere nicht retardierte Bedarfsmedikamente benötigen. Die tägliche Maximaldosis von Targin® liegt hingegen nur bei 80 mg Oxycodon/40 mg Naloxon. Benötigen Patienten höhere Dosierungen, so ist in der Fachinformation zu lesen, sollte die zusätzliche Gabe von bis zu maximal 400 mg Oxycodon täglich erwogen werden. Der günstige Einfluss von Naloxon auf die Darmtätigkeit kann hierbei jedoch beeinträchtigt werden (Fachinformation Targin®, 2011).

Unter Umständen könnten bestimmte Patienten von der Kombination profitieren, insgesamt ist aber die Aussagekraft der herstellergesponserten Studien aufgrund tendenziöser Methodik mit Fehlen einer prophylaktischen (also täglich und nicht nur bei Bedarf) und leitliniengerechten Anwendung von Abführmitteln (Lactulose oder besser Macrocol) sehr begrenzt. Ein „fairer“ Vergleich steht also noch aus.

Allgemeine Ergebnisse: Trends und Arztgruppen

Als Grundgesamtheit für die folgenden Analysen dienten alle Versicherten der BARMER GEK, die im Jahr 2011 (bzw. 2010) mindestens einen Tag versichert waren. Für diese Personen wurden alle stark wirkenden Opioide nach dem ATC-Code selektiert (s. Tabelle 3.3.1).

Insgesamt wurden in der BARMER GEK im Jahr 2011 etwa 805.000 Packungen starker Opioide für 120 Mio. Euro verordnet (das entspricht etwa 3% der Arzneimittelausgaben). Mit Abstand am häufigsten wurde Fentanyl eingesetzt. Leichte Zuwächse verbuchten Oxycodon und Hydro-morphon. Die fixe Kombination aus Oxycodon und Naloxon konnte ihre

Stellung weiter ausbauen, sowohl nach Umsatz als auch nach Anzahl der Packungen nimmt sie in der Gruppe der starken Opioide Rang drei ein. Mit 18,5 Mio. Euro liegt Targin® auf Platz 26 der umsatzstärksten Mittel. Die verordneten Packungen verteilen sich auf Targin® 5 mg/2,5 mg (12,5 %), 10 mg/5 mg (47,3 %), 20 mg/10 mg (33,5 %) und nur 6,6 % entfallen auf die höchste marktverfügbare Dosierung zu 40 mg/20 mg (jeweils Oxycodon/Naloxon).

Tabelle 3.3.1 Verordnungen von starken Opioiden in der BARMER GEK 2011 mit Veränderungen zum Vorjahr

Wirkstoff (ATC-Code)	Packungen (Änd. in %)	Umsatz in € (Änd. in %)	DDD (Änd. in %)	Kosten je DDD (in €)
Fentanyl (N02AB03)	246.651 (-1,1%)	33.326.799 (-5,6%)	7.717.494 (-1,4%)	4,32
Morphin (N02AA01)	145.924 (-3,3%)	8.804.005 (-6,2%)	2.560.209 (-3,4%)	3,44
Oxycodon+Naloxon (N02AA55)	111.444 (+8,9%)	18.351.232 (+11,3%)	1.612.351 (+12,2%)	11,38
Oxycodon (N02AA05)	104.876 (+4,9%)	18.181.737 (-0,9%)	2.415.874 (+2,1%)	7,53
Hydromorphon (N02AA03)	85.690 (+4,9%)	23.187.655 (-3,0%)	2.566.377 (+2,9%)	9,04
Buprenorphin (N02AE01)	67.627 (-5,0%)	12.709.035 (-5,5%)	1.486.281 (-4,8%)	8,55
Tapentadol (N02AX06)	26.088 (+531,2%)	4.832.280 (+849,8%)	406.656 (+907,2%)	11,88
Piritramid (N02AC03)	7.125 (-23,0%)	119.702 (-23,2%)	11.877 (-23,0%)	10,08
Levomethadon (N02AC06)	5.153 (+20,9%)	186.653 (+16,6%)	132.294 (+11,4%)	1,41
Pethidin (N02AB02)	4.159 (-19,6%)	113.075 (-20,7%)	16.461 (-20,0%)	6,87
Gesamt	804.737 (+3,4%)	119.812.174 (+1,7%)	18.925.876 (+2,1%)	6,33

Hingegen machen bei retardiertem Oxycodon Dosierungen von 20 mg und höher 56,0 % der Packungen aus (wobei auf 60 mg und 80 mg nur 5,7 % entfallen). Im Mittel werden damit pro verordneter Packung Targin®

niedrigere Dosierungen Oxycodon verschrieben als bei den Monopräparaten (14,7 mg vs. 21,7 mg). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass dieses Mittel eher bei Patienten mit weniger schweren (nicht tumorbedingten) Schmerzen eingesetzt wird. Da opioid-typische Nebenwirkungen wie auch die Obstipation dosisabhängig sein dürften und bei Tumorkranken häufiger vorkommen, stellt sich die Frage, ob die scheinbaren Vorteile dieses Mittels auch in der Praxis ankommen.

Auffällig ist auch der Verordnungsanstieg von Tapentadol (+531,2% bezogen auf die Packungen). Der deutlich höhere Zuwachs bei den Kosten (+849,8%) und den DDDs (+907,2%) erklärt sich durch den Einsatz höherer Dosierungen bzw. Packungsgrößen. Im Jahr 2010 wurde noch zu 40,0% die jeweils kleinste Packung zu 20 Stück verschrieben (2011: 22,5%). Auch die kleinste marktverfügbare Dosierung zu 50 mg machte im Jahr 2011 einen geringeren Anteil der verordneten Packungen aus (48,7%) als im Vorjahr (65,2%). Das entsprechende Präparat Palexia® retard wurde erst im September 2010 eingeführt und liegt nach Umsatz in der BARMER GEK bereits auf Rang 173. Tapentadol ist eine dem Tramadol ähnliche Substanz und ein Opioid mit zusätzlicher Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme. Aufgrund dieses dualen Wirkmechanismus sollen opioid-typische Nebenwirkungen reduziert werden. Laut einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse der neun bisher publizierten RCTs mit insgesamt 7.948 Patienten trat unter Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon seltener Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Schwindel, Schläfrigkeit und Juckreiz auf. Hingegen kamen Mundtrockenheit und Dyspepsie unter Tapentadol häufiger vor (Merker et al., 2012). Das Arzneitelegramm (2010) bemängelt, dass in den Studien eine tägliche Mindestdosis nicht unterschritten werden durfte, die für Oxycodon unter Umständen zu hoch festgelegt war. Dies wird allerdings in der herstellerunabhängigen Meta-Analyse von Merker et al. (2012) entkräftet. Jedoch fehlen bisher Studien zu Tumorschmerzen bzw. im Vergleich zu anderen Opioiden sowie zur Langzeitsicherheit.

Tabelle 3.3.2 Wer verordnet welche starken Opiode (BARMER GEK 2011)?

Wirkstoff	APIs*	Anästhesisten	Chirurgen/ Orthopäden	Fachärztliche Internisten
Fentanyl	86,5%	4,8%	3,0%	3,2%
Morphin	75,8%	12,9%	2,8%	4,2%
Oxycodon + Naloxon	74,9%	10,9%	7,7%	2,1%
Oxycodon	75,6%	12,7%	5,6%	1,8%
Hydromorphon	69,2%	18,7%	2,9%	4,7%
Buprenorphin	70,1%	17,5%	5,2%	2,5%
Tapentadol	54,8%	25,0%	8,9%	1,8%
Piritramid	88,5%	2,3%	1,5%	1,8%
Levomethadon	51,1%	37,2%	1,5%	5,3%
Pethidin	89,8%	2,4%	0,7%	1,5%
Gesamt	77,1%	11,5%	4,3%	3,1%

* APIs= Allgemeinmediziner / praktische Ärzte / hausärztliche Internisten

Auch Levomethadon wurde im Vergleich zum Vorjahr häufiger verordnet. Dieser Wirkstoff wird auch zur Substitutionsbehandlung opioidabhängiger Patienten eingesetzt, die dazu zugelassenen Rezepturen und Fertigarzneimittel wurden jedoch nicht berücksichtigt. Das entsprechende Präparat L-Polamidon[®] wird zu 80,8 % als Tropfen eingesetzt, der verbleibende Teil entfällt auf Injektionslösungen. Levomethadon wird zwar als Alternative zu oralem nicht retardierten Morphin angesehen, hat allerdings Nachteile aufgrund seiner sehr variablen Wirkdauer. Es wird deshalb vor allem als eine wichtige Option im Rahmen eines Opioidwechsels empfohlen (AkdÄ, 2007; Caraceni et al., 2012). Das unterstützen auch unsere Daten, insgesamt 47,4 % der Personen, die L-Polamidon[®] Tropfen in 2011 bekamen, erhielten maximal zwei Packungen. Die Anwendung von Levomethadon sollte jedoch erfahrenen Ärzten vorbehalten sein (Caraceni et al., 2012). In diesem Zusammenhang ist sicherlich auch der vergleichsweise hohe durch Anästhesisten verschriebene Anteil dieses Mittels zu werten (37,2 %). Insgesamt werden drei Viertel aller Packungen stark wirkender Opiode durch Hausärzte verordnet (77,1 %), an zweiter Stelle folgen die

Anästhesisten mit 11,5% (s. Tabelle 3.3.2). Neben Levomethadon liegt auch bei Tapentadol der durch Anästhesisten verordnete Anteil höher. Interessant ist auch, dass Fentanyl von deutlich mehr Hausärzten als Anästhesisten verschrieben wird (86,5% vs. 4,8%).

Noch immer zu häufig Fentanyl für opioidnaive Patienten

Mit einem Verordnungsanteil von 40,8% (nach DDD) und 30,7% (nach Packungen) ist Fentanyl das 2011 mit Abstand am häufigsten verschriebene starke Opioid. Die 246.651 Packungen entfallen nahezu ausschließlich auf Pflaster (96,5%). Fentanylpflaster sind mittlerweile mit einer Wirkstofffreisetzung zwischen 12,5 und 150 µg/Stunde verfügbar, wobei häufig die beiden kleinsten Dosierungen zu 12,5 µg/Stunde (19,1%) und 25 µg/Stunde (33,0%) eingesetzt werden.

Im Folgenden haben wir die Analysen von Garbe et al. (2012) aus den Jahren 2004 bis 2006 mit aktuellen Daten (2011) der BARMER GEK wiederholt. Von den insgesamt 44.349 Versicherten mit mindestens einer Verordnung Fentanylpflaster waren 11.184 neue Nutzer, d.h. sie hatten über mindestens sechs Monate vor der Indexverordnung keine Fentanylpflaster erhalten und waren in dieser Periode durchgängig versichert. Von diesen neuen Nutzern waren 9.021 (80,7%) opioidnaiv und hatten in den drei Monaten vor Indexverordnung kein anderes starkes Opioid der Stufe III erhalten. Mehr als die Hälfte der Erstverordnungen opioidnaiver Patienten entfallen auf höhere Dosierungen als die kleinste verfügbare zu 12,5 µg/Stunde (s. Tabelle 3.3.3). Das Alter opioidnaiver Patienten ist etwas höher als das von opioidtoleranten Patienten, beide Gruppen unterscheiden sich hingegen nicht in den Packungsgrößen der ersten Verordnung. Betrachtet man die Patienten, die im Jahr 2011 noch mindestens drei Monate nach der Indexverordnung versichert waren, erhielten 34,1% der opioidnaiven und 24,9% der opioidtoleranten Patienten in diesem Zeitraum lediglich eine einzige Verordnung.

Tabelle 3.3.3 Basischarakteristika neuer Nutzer von Fentanylpflastern 2011

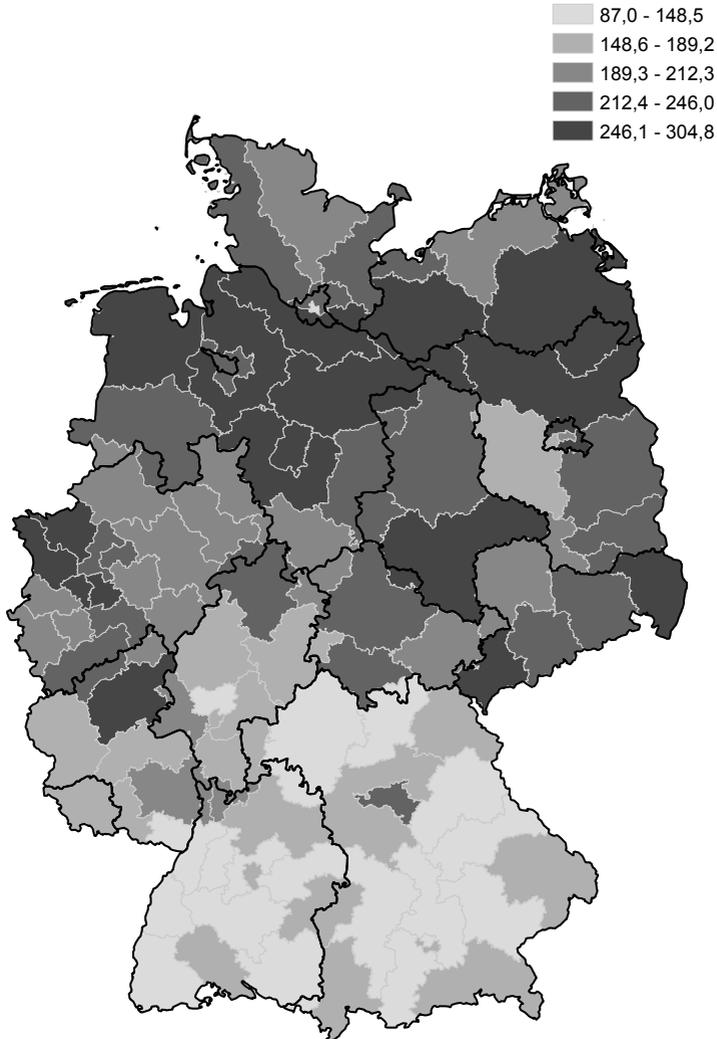
	Opioidtolerante Patienten (n=2.163; 19,3%)	Opioidnaive Patienten (n=9.021; 80,7%)
Geschlecht		
Männlich	30,3%	28,8%
Weiblich	69,7%	71,2%
Alter		
Mittelwert (SD) in Jahren	72,9 (13,6)	76,3 (12,8)
<50 Jahre	6,5%	3,8%
50-69 Jahre	25,8%	20,9%
70+ Jahre	67,7%	75,4%
Arztgruppe (der Erstverordnung)		
APIs	82,3%	87,4%
Anästhesisten	5,6%	1,9%
Chirurgen/Orthopäden	3,0%	4,0%
Fachärztliche Internisten	5,2%	3,7%
Sonstige	3,9%	3,0%
Wirkstofffreisetzung (Erstverordnung)		
12,5 µg/Stunde	26,4%	45,1%
25 µg/Stunde	38,6%	38,8%
37,5 µg/Stunde	2,1%	1,2%
50 µg/Stunde	20,1%	10,8%
75 µg/Stunde	7,0%	2,8%
100 und 150 µg/Stunde	5,9%	1,4%
Packungsgröße (Erstverordnung)		
4 und 5 Stück	56,5%	58,4%
7, 9 und 10 Stück	33,5%	32,2%
14, 19 und 20 Stück	9,0%	9,4%

Auffällige regionale Unterschiede

Im Jahr 2011 wurden für die 9,1 Mio. Versicherten der BARMER GEK insgesamt 18,9 Mio. DDD stark wirkende Opioide verordnet. Dies entspricht durchschnittlichen 208,6 DDD pro 100 Versicherte. Allerdings zeigen sich

deutliche regionale Unterschiede, die je nach Postleitregion (entspricht den ersten beiden Stellen der Postleitzahl) zwischen 87,0 und 304,8 DDD pro 100 Versicherte variieren (s. Abbildung 3.3.2).

Abbildung 3.3.2 Verordnungsvolumen (in DDD pro 100 Versicherte) starker Opiode nach Postleitregion (2-stellige PLZ), 2011



Die Analysen zeigen ein auffälliges Nord-Süd-Gefälle, mit deutlich niedrigeren Werten im Süden als im Norden. Während in Baden-Württemberg und Bayern 145,9 bzw. 157,7 DDD pro 100 Versicherte sowie im Saarland und in Hessen 179,7 bzw. 183,8 DDD pro 100 Versicherte verordnet werden, sind es beispielsweise in Mecklenburg-Vorpommern und Niedersachsen 240,5 bzw. 259,5 DDD pro 100 Versicherte. Das Verordnungsvolumen zwischen den Bundesländern unterscheidet sich also maximal um den Faktor 1,8, das zwischen den Postleitregionen sogar um den Faktor 3,5.

Fazit

Starke Opioide haben in den letzten Jahren deutliche Verordnungszuwächse verzeichnet. Dies deutet darauf hin, dass eine Unterversorgung gerade von Tumorpatienten abgebaut wurde. Allerdings bestehen nach wie vor Wissensdefizite bei Therapiegrundsätzen und wichtigen pharmakologischen Aspekten. Diese betrafen in der Befragung von Pflughaupt et al. (2010) vor allem Fentanylpflaster. Im Jahr 2011 entfielen insgesamt 40,8% des Verordnungsvolumens starker Opioide auf diesen Wirkstoff. Zu Recht wurde von der AkdÄ (2012) vor einem unkritischen Einsatz solcher Pflaster gewarnt, da diese ausschließlich bei stabilem Schmerzmittelbedarf und opioidtoleranten Patienten indiziert sind. Die Versorgungsrealität scheint jedoch eine andere zu sein. Nicht einmal 20% der neu mit Fentanylpflastern Behandelten erhielt vorher ein anderes Opioid der Stufe III. Ein relevanter Teil bekam nur eine einzige Verordnung, was u. U. auf akute Schmerzen hindeutet, wofür das Mittel kontraindiziert ist. Unsere aktuellen Ergebnisse decken sich weitestgehend mit denen einer früheren Studie, der Daten der Jahre 2004 bis 2006 zugrunde lagen (Garbe et al., 2012).

Neben dem hohen Ordnungsanteil von Fentanyl wurde über die letzten Jahre häufiger die fixe Kombination aus Oxycodon und Naloxon (in Targin[®]) verordnet und Tapentadol (in Palexia[®] retard) zeigte 2011 im Ver-

gleich zum Vorjahr exorbitante Verordnungsanstiege. Diese neuen, noch patentgeschützten Präparate sind mit Tagestherapiekosten von fast zwölf Euro deutlich teurer als andere starke Opioide (im Vergleich zu Morphin beispielsweise um das 2,75-fache). Die Hoffnung, mit diesen „Innovationen“ opioid-typische Nebenwirkungen reduzieren zu können, wird von den Herstellern zwar werberelevant „verpackt“. Weitere methodisch hochwertige RCTs sind jedoch erforderlich, um den Stellenwert dieser Präparate beurteilen zu können, weswegen sie nach der aktuellen Europäischen Leitlinie der EAPC bisher auch nicht empfohlen werden (Caraceni et al., 2012). Im Vergleich zu Palexia[®] retard ist die bisher verfügbare Datenlage aus Head-to-Head-Studien zu Targin[®] noch deutlich schlechter.

Auffällig waren die regionalen Unterschiede. Nahezu identische Ergebnisse zeigte bereits eine Analyse von Insight Health (2009) mit Daten aus dem Jahr 2008. Die Anzahl der Verordnungen starker Opioide je 1.000 Versicherte lag bei der AOK Niedersachsen (130) fast 60% höher als in den AOKen Baden-Württemberg und Bayern (jeweils 82). Ob diese regionalen Unterschiede eher Ausdruck einer Unterversorgung im Süden oder einer Über- bzw. Fehlversorgung im Norden Deutschlands sind, sollte in weiteren Studien untersucht werden. Ausschließlich über Unterschiede in der Morbidität lassen sich diese Befunde sicherlich nicht erklären.

3.4 Multiple Sklerose – Was gibt es Neues?

Roland Windt

Einführung

Die chronische neurologische Erkrankung Multiple Sklerose (MS) war bereits Thema im BARMER GEK Arzneimittelreport 2010 (Windt, 2010). In der Top 20-Liste der nach Industrieumsätzen führenden Arzneimittel in Deutschland sind auch 2011 nach wie vor vier MS-Präparate vertreten: Rebif[®], Avonex[®], Copaxone[®] und Betaferon[®] auf den Plätzen 5, 9, 16 und 18 (s. Tabelle 2.2.10). Zusammen generieren allein diese Mittel einen Umsatz von knapp 650 Mio. Euro, und dies, obwohl sie in einer Liste nach abverkauften Packungen nur auf den Plätzen 1.652, 2.941, 2.058 bzw. 3.547 rangieren würden. Im Jahr 2011 kamen neue Medikamente zur Behandlung von MS auf den Markt: Das orale MS-Langzeitmedikament Fingolimod, der Kaliumkanalblocker Fampridin zur Verbesserung der Gehfähigkeit und das Cannabisextrakt-haltige Medikament Sativex[®] zur Behandlung von MS-Spastiken. Bei Botox[®] gab es eine Zulassungserweiterung für die Therapie von MS-bedingten Blasenstörungen. Kürzlich erschien zudem eine neue Leitlinie mit Empfehlungen zur Diagnose und Therapie der MS, herausgegeben vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN, 2012).

Die meistens im jungen Erwachsenenalter beginnende MS ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. In Deutschland sind schätzungsweise 120.000 bis 140.000 Menschen von dieser Krankheit betroffen. Über zwei Drittel davon sind Frauen (Flachenecker et al., 2008). Die genaue Ursache für die Krankheitsentstehung ist unklar, neben der genetischen Veranlagung scheinen auch einige äußere Faktoren wie Tabakkonsum, frühere Virusinfektionen (z. B. Epstein-Barr-Virus) und ein zu niedriger Vitamin-D-Blutspiegel eine Rolle

zu spielen (Mowry et al., 2011; Sellner et al., 2011). Es wird mehrheitlich davon ausgegangen, dass es sich bei MS um eine Autoimmunerkrankung handelt (Havla et al., 2012). „Autoimmun“ bedeutet: Der Körper greift sich selbst an. Durch die Attacken körpereigener Abwehrzellen auf die Myelinscheiden der Nervenzellfortsätze kommt es zum Verlust der isolierenden Schutzschichten um die Nervenfasern. Letztlich mündet dies in Störungen der Reiz- bzw. Signalweiterleitung in den Nerven, was ganz unterschiedliche Symptome zur Folge hat. Dazu gehören Seh- und Sprachstörungen, Blasenentleerungsstörungen, Spastiken, also erhöhte Eigenspannungen der Skelettmuskulatur, Gehbehinderungen sowie die so genannte Fatigue, ein Erschöpfungs-Syndrom, das auch im Zusammenhang mit Krebserkrankungen bekannt ist. Nicht nur die Symptome, auch Ausprägung und Intensität der Krankheitsverläufe können von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein. Häufig beginnt die Erkrankung mit einem schubförmig remittierenden Krankheitsverlauf, bei dem sich Phasen ohne Symptome mit unvorhersehbaren, sich anfangs aber meist noch vollständig zurückbildenden Krankheitsschüben abwechseln.

Zur Pharmakotherapie der MS

Neben der Behandlung der verschiedenen Symptome und der akuten Krankheitsschübe, steht vor allem die Langzeitkontrolle der Erkrankung Multiple Sklerose im Vordergrund. Sämtliche dafür eingesetzten Medikamente wirken in irgendeiner Art und Weise auf das Immunsystem ein. Leitlinien nennen hier als Wirkstoffe in erster Linie Beta-Interferone sowie Glatiramer (Handelsname: Copaxone[®]) (AkdÄ, 2009; DGN, 2012). Mit diesen Medikamenten soll die Rate an Schüben sowie ein Fortschreiten der Erkrankung verringert werden. Bei den gentechnologisch hergestellten Beta-Interferonen sind zum einen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon beta-1a verfügbar, Avonex[®] von Biogen Idec sowie Rebif[®] von Merck Serono, zum anderen Präparate mit Interferon beta-1b, Betaferon[®] von Bayer-Schering sowie das bioidentische Extavia[®] von Novartis, allesamt für die Behandlung einer schubförmigen MS zugelassen. Daneben kön-

nen diese Beta-Interferone auch nach einem erstmaligen Auftreten (klinisch isoliertes Syndrom) zum Einsatz kommen, wenn das Risiko für eine klinisch gesicherte MS hoch ist. Betaferon® und Extavia® sind zudem für den Einsatz beim sekundär progredienten Krankheitsverlauf zugelassen, das Präparat Rebif® nur dann, wenn nachweislich noch überlagerte Schübe auftreten (DGN, 2012). Bei einem schweren schubförmigen Verlauf gibt es die Möglichkeit, im Rahmen einer Eskalationstherapie die neueren Wirkstoffe Natalizumab und Fingolimod einzusetzen (s. Tabelle 3.4.1).

Tabelle 3.4.1 Arzneimitteltherapie-Stufenschema bei MS

	schubförmig remittierende MS	sekundär progrediente MS	klinisch isoliertes Syndrom
Basis-therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Beta-Interferone • Glatiramer • evtl. Azathioprin • in Einzelfällen Immunglobuline 	<ul style="list-style-type: none"> • Beta-Interferone • Mitoxantron • evtl. Cyclophosphamid 	<ul style="list-style-type: none"> • Beta-Interferone • Glatiramer
Eskalations-therapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wahl: Natalizumab, Fingolimod 2. Wahl: Mitoxantron, evtl. Cyclophosphamid 		
Schub-therapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wahl: Methylprednisolon-Puls 2. Wahl: Plasmapherese 		

Quelle: modifiziert nach DGN, 2012

Ergebnisse von Vergleichsstudien deuten darauf hin, dass die Basismedikamente Interferon beta-1b bzw. beta-1a und Glatiramer hinsichtlich der Verhinderung neuer Schübe vergleichbar wirksam sind (Mikol et al., 2008; O'Connor et al., 2009). Auch wenn mittlerweile Langzeitdaten publiziert wurden (z. B. Ford et al., 2010), ist jedoch nicht zuletzt aufgrund von Studienlimitationen weiterhin offen, wie sich eine Behandlung längerfristig auf das Fortschreiten der Erkrankung auswirkt (Marriott & O'Connor, 2010). Nach den Ergebnissen einer Untersuchung aus Deutschland erleidet etwa ein Drittel der MS-Patienten innerhalb eines Jahres trotz Immunthe-

rapie einen Krankheitsschub (Mäurer et al., 2011). Das Spektrum solcher Schübe kann von extrem mild bis zum stationär zu behandelnden Notfall reichen (Confavreux & Vukusic, 2006). Zur Behandlung eines akuten MS-Schubes werden hochdosierte Glucocorticoide („Cortison“) als Therapiestandard angesehen, empfohlen wird insbesondere intravenöses Methylprednisolon als morgendliche Kurzinfusion über drei bis fünf Tage (DGN, 2012). Allerdings ist bei Glucocorticoiden in Abhängigkeit von Dosierung und Behandlungsdauer auch mit zum Teil schweren unerwünschten Wirkungen im Bereich Stoffwechsel und Psyche zu rechnen. Hyperglykämien (=Überzuckerungen), Elektrolytstörungen oder auch psychotische Reaktionen sind möglich (Andersson & Goodkin, 1998). Die Autoren einer systematischen Übersichtsarbeit kamen zum Schluss, dass eine orale Glucocorticoid-Behandlung genauso wirksam, aber weniger kostenintensiv zu sein scheint als eine intravenöse (Burton et al., 2009). Generell ist nicht einwandfrei geklärt, in welchem Maße „Cortison“ zu einem schnelleren Abklingen der Schübe oder zu einer geringeren Beeinträchtigung nach Ende des Schubes führt (Köpke et al., 2004).

Fingolimod – MS-Behandlung ohne Spritzen

Das Medikament Gilenya[®] mit dem Wirkstoff Fingolimod erhielt im März 2011 die Zulassung von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA. Sieht man einmal vom „Altmedikament“ Azathioprin (Imurek[®] Filmtabletten) ab, stellt Gilenya[®] das erste MS-Langzeittherapeutikum in oral anwendbarer Darreichungsform (Kapseln) dar. Alle weiteren MS-spezifischen Arzneimittel, wie auch die derzeit am häufigsten eingesetzten Beta-Interferone, werden „gespritzt“. Gemäß Zulassung kann das neue Arzneimittel zum Einsatz kommen, wenn bei Patienten mit schubförmig remittierender MS trotz bisheriger Behandlung mit Beta-Interferonen eine hohe Krankheitsaktivität vorliegt. Zum anderen ist der Einsatz bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schubförmig remittierenden MS möglich, unabhängig von der Vorbehandlung. Der Arzneistoff Fingolimod wirkt dadurch, dass er die Einwanderung einer Gruppe von weißen Blut-

körperchen (Lymphozyten) in das Zentralnervensystem verhindert. Diese Lymphozyten könnten dort ansonsten bei MS-Patienten zu einer Schädigung der Nervenbahnen beitragen. In klinischen Studien erwies sich Fingolimod durchaus als wirksam. Gegenüber dem einmal wöchentlich in die Muskeln gespritzten Interferon beta-1a-Präparat Avonex[®] senkt Fingolimod 0,5 mg/Tag die Schubrate relativ um 52%, während es auf das Fortschreiten von Behinderungen keinen besseren Einfluss hat (Cohen et al., 2010). Wie alle seit 2011 neu zugelassenen Arzneistoffe musste sich auch Fingolimod einer frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) unterziehen. Diese mit dem AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) eingeführte Neuerung hat letztlich das Ziel, über Preisfestsetzungen die hohen Ausgaben im Arzneimittelsektor zu begrenzen. Das Ergebnis der Nutzenbewertung stellt dann die Basis für spätere Preisverhandlungen zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Hersteller (in diesem Fall Novartis) dar. Auf Grundlage eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers nahm das vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Bewertung vor. Für zwei von drei Patientengruppen, für die Fingolimod infrage kommt, konnte das Institut keinen zusätzlichen Nutzen feststellen, da nach IQWiG-Meinung keine ausreichenden Daten zur Bewertung vorlagen. Dies war der Fall bei Patienten, bei denen die Erkrankung trotz einer ausreichend dosierten mindestens einjährigen Behandlung mit Beta-Interferon aktiv geblieben ist oder bei denen Beta-Interferon nicht lang genug eingesetzt oder zu niedrig dosiert worden war und keine ausreichende Wirkung zeigte. Ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu Beta-Interferonen (Interferon beta-1a) liegt dagegen für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierender MS vor (G-BA, 2012a). Der Hersteller kritisierte unter anderem, dass durch nachträglich im Rahmen der Bewertung definierte Subgruppen derart kleine Patientengruppen „entstanden“, dass ein signifikantes Ergebnis aufgrund der großen Streuung kaum noch erreichbar war (Novartis, 2012). Nach Meinung des IQWiG bestand das Problem jedoch speziell

darin, dass der Zulassungsstatus nicht mit den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien in Übereinstimmung zu bringen war. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA ist hier die arzneimittelrechtliche Zulassung, wie sie auch in der Fachinformation zu finden ist, maßgeblich (G-BA, 2012b). Im Vergleich zu den klinischen Studien wurde die Patientenpopulation in der Zulassungsindikation auf Verlangen der europäischen Zulassungsbehörde spezifischer definiert. Dies geschah deshalb, weil die Nutzen-Risiko-Bilanz für die „breite Masse“ als negativ erachtet wurde, trotz positiver Ergebnisse in Bezug auf die Senkung der Schubrate (Cohen et al., 2010). Dass es Risiken gibt, zeigte sich in diesem Jahr beispielhaft in Form von Sicherheitswarnungen. Am 25.01.2012 und am 26.04.2012 versandte der Hersteller Novartis an Ärzte Rote-Hand-Briefe, in denen unter anderem auf die Notwendigkeit einer besonders intensiven Überwachung der Herz-Kreislauffunktion von Patienten innerhalb von sechs Stunden (gegebenenfalls noch länger) nach erstmaliger Gabe von Gilenya® hingewiesen wurde. Grund waren Fallberichte, die darauf hindeuten, dass durch die Anwendung des Medikaments neben einer Verlangsamung der Herzfrequenz (Bradykardie) auch eine lebensbedrohliche Blockade der Erregungsleitung zwischen Vorhöfen und Herzkammern (AV-Block) ausgelöst werden kann. Daneben gibt es u. a. **Hinweise auf ein erhöhtes Risiko** für schwere Infektionen, Leukopenien und Lymphome (DTB, 2012).

In der Gesamtschau der Vor- und Nachteile ist Gilenya® sicher nicht die Kapsel für alle MS-Patienten, die nun das Ende des „Spritzens“ bedeutet. Das Medikament sollte nach derzeitigem Kenntnisstand eher Betroffenen mit hochaktiven Krankheitsformen vorbehalten sein, bei denen Beta-Interferone und Glatiramer versagt haben oder nicht angewendet werden können.

Weitere Neuzulassungen

Seit Juli 2011 ist das Mundspray Sativex® in Deutschland zur Behandlung der Spastik bei MS zugelassen. Dieses Medikament enthält eine Pflan-

zenextrakt-Mischung aus den Blüten und Blättern der Hanfpflanze (*Cannabis sativa*). Diese Mischung, international auch Nabiximols genannt, enthält jeweils standardisierte Gehalte an den Inhaltsstoffen Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol. Sativex® ist das erste und bislang einzige Fertigarzneimittel auf Cannabis-Basis in Deutschland. Damit es überhaupt vermarktet werden konnte, bedurfte es sogar einer Änderung des Betäubungsmittelgesetzes, die am 18.05.2011 in Kraft trat. Die Anwendung ist auf Patienten beschränkt, die auf andere Medikamente zur Behebung der Spastiken nicht ansprechen und während eines Anfangstherapieversuchs eine klinisch erhebliche Symptom-Verbesserung zeigen. Sativex® ist zudem auch das derzeit einzige kühlpflichtige Betäubungsmittel. Dies stellt Apotheken und Großhändler vor besondere Herausforderungen in Sachen Lagerhaltung. Manche Großhändler liefern oder lieferten Sativex® gar nicht aus, da sie die Erfüllung von Vorgaben scheuten (apotheker adhoc, 2011). Das mit der Nutzenbewertung beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) konnte keine Belege für einen Zusatznutzen feststellen (IQWiG, 2012). Nach Festlegung des G-BA sollten im Sinne einer optimierten Vergleichstherapie mindestens zwei vorangegangene Therapieversuche erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene muskelentspannende Medikamente (Spasmodolytika), davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt wurden. Für diese festgelegten Kriterien lagen keine ausreichenden Daten vor, was für die Bewertung entscheidend war. Der Hersteller Almirall nannte in seinem Dossier zur Bewertung die Fortführung der Vormedikation als Vergleichstherapie und begründete dies damit, dass bei Patienten in einer längeren Behandlung von einer durchgeführten Optimierung der Spastik-Behandlung auszugehen sei. Das IQWiG folgte dieser Auffassung nicht. Ob Sativex® nun in einer Vergleichstherapie, die den Vorgaben des G-BA (und des IQWiG) entspräche, gut abgeschnitten hätte, ist angesichts der aktuellen Studienlage allerdings fraglich. Mit dem ersten Zulassungsantrag scheiterte der Hersteller beispielsweise in Großbritannien. Auch nach aktuellen Daten spricht weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten auf das Mit-

tel im Sinne einer mindestens 20-prozentigen Symptomverbesserung an (Novotna et al., 2011). Bei denen wiederum hält sich der Nutzen nach den Daten in Grenzen. Gleichzeitig treten nämlich häufig psychisch-kognitive Nebenwirkungen auf (a-t, 2011).

Die Zulassungsbehörde EMA erteilte zudem eine bedingte, jährlich zu erneuernde Marktzulassung für das orale Medikament Fampyra® mit dem Wirkstoff Fampridin (auch 4-Aminopyridin). Dieser Kaliumkanalblocker wird eingesetzt zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei erwachsenen MS-Patienten, bei denen eine Gehbehinderung mit dem Grad 4 bis 7 auf der sog. "Expanded Disability Status Scale" (EDSS) vorliegt. Über eine relativ kurze Gehstrecke von 7,6 Metern gemessen, konnte Fampridin bei einigen MS-Patienten die Gehgeschwindigkeit verbessern. Unklar ist, ob der Effekt über längere Gehstrecken anhält, inwieweit er mit einer besseren Gehqualität einhergeht und welche Risiken Fampridin in Subgruppen besitzt (AkdÄ, 2011b). Die Zulassung wurde nur unter der Einschränkung erteilt, dass die Verordnung zunächst auf zwei Wochen beschränkt bleibt und nur bei auch von Patienten berichteter Besserung fortgeführt wird. Im September 2011 erhielt außerdem das in der breiten Öffentlichkeit insbesondere als „Anti-Falten-Mittel“ bekannte Botox® in Deutschland eine Zulassungserweiterung für die Behandlung einer MS-bedingten „überaktiven Blase“ (neurogene Detrusorhyperaktivität).

Methodik der Analysen

Zum einen wurden Daten von Versicherten ausgewertet, die im Jahr 2010 mindestens einen Tag in der BARMER GEK versichert sein mussten und für die in den ambulanten Daten eine gesicherte Diagnose MS (ICD10-Schlüssel G35) vorlag. Zum anderen wurden für die Verlaufsanalysen (Therapieumstellungen auf neu zugelassene Wirkstoffe) Verordnungsdaten von Versicherten ausgewertet, die in den Jahren 2010 und 2011 in jedem Quartal mindestens einen Tag in der BARMER GEK versichert waren. Die Beschränkung auf damit quasi durchgängig Versicherte soll

sicherstellen, dass es nicht zu veränderten Ergebnissen durch Ein- oder Austritte von Versicherten im Jahresverlauf kommt. Durch das Verfahren werden beispielsweise auch Daten von Versicherten berücksichtigt, die im Laufe des letzten Quartals versterben.

Die selektierten Versicherten wurden hinsichtlich ihrer Medikation analysiert. Entsprechend der Nennung in Leitlinien (DGN, 2012) wurden als Immuntherapie bzw. genauer als immunmodulierende Therapie gewertet: Verordnungen von Beta-Interferonen (IFN), Glatiramer und Azathioprin, als MS-Basismedikamente, sowie von Natalizumab, Mitoxantron, intravenösen Immunglobulinen und Cyclophosphamid. Fingolimod wurde erst 2011 zugelassen und war folglich bei der Analyse der Daten des Jahres 2010 nicht vertreten. Für die Längsschnittuntersuchung der Sativex[®]-Vortherapie wurden sämtliche Muskelrelaxanzien (ATC-Code M03) und das bei Spastiken „off-label“ eingesetzte Gabapentin (DGN, 2012) berücksichtigt. Hinsichtlich der Glucocorticoid („Cortison“) -Behandlung wurde zwischen oral (z. B. **Tabletten**) und parenteral (z. B. **Injektionen**) unterschieden. Im Rahmen der Analyse ließ sich nicht klären, ob insbesondere die Glucocorticoide für die MS-Schubtherapie oder für andere entzündliche Erkrankungen eingesetzt wurden. Als weitere wichtige Limitation ist die Tatsache zu nennen, dass nur ambulante Verordnungs- und Diagnosedaten und beispielsweise keine stationären Daten berücksichtigt wurden. So ist bei den Verlaufsanalysen unbekannt, ob Versicherte bereits während eines Krankenhausaufenthalts eine bestimmte Arzneimitteltherapie erhalten haben. Zudem konnten sämtliche Arzneimittel nicht berücksichtigt werden, die nicht über Apotheken mit Kassenrezepten für Versicherte abgerechnet wurden, z. B. **Glucocorticoid-Injektionen in der Arztpraxis**.

Ergebnisse: Verordnungen bei Versicherten mit MS

Im Jahr 2010 lag für 31.248 Versicherte die Diagnose „Multiple Sklerose“ vor (Prävalenz etwa 0,3%). Die Betroffenen waren im Mittel 50,4 Jahre alt (Standardabweichung 14,1 Jahre) und mit einem Anteil von 77,7%

zu mehr als drei Vierteln weiblich. Eine Immuntherapie bekamen 37,6 % (n=11.742) der MS-Erkrankten. Der nach definierten Tagesdosen (DDD) in der Population meistverordnete immunmodulatorische Wirkstoff ist Interferon beta-1a (Avonex[®], Rebif[®]) mit insgesamt über 1,2 Mio. DDD (s. Abbildung 3.4.1), das 15,7 % der MS-Patienten vom Arzt verschrieben bekommen (s. Abbildung 3.4.2). Es folgen Glatiramer (Copaxone[®]) und Interferon beta-1b (Betaferon[®], Extavia[®]). Interferon beta-1b weist in dieser Top 3 mit 52 Euro je DDD die geringsten Kosten auf, wofür das zu Betaferon[®] identische Extavia[®] als günstigstes Beta-Interferon-Präparat mitverantwortlich ist. Beide können, sofern Rabattvereinbarungen nicht dagegen sprechen, in der Apotheke übrigens gemäß Rahmenvertrag untereinander ausgetauscht werden, wobei in der Praxis unterschiedliche Injektionssysteme zu beachten wären. Bereits deutlich weniger verordnet werden das für die MS-Eskalationstherapie zugelassene Natalizumab (Tysabri[®]) und das MS-„Altmedikament“ Azathioprin (Imurek[®]), 2,6 % bzw. 3,0 % der MS-Patienten erhalten entsprechende Arzneimittel (s. Abbildung 3.4.2). Die Behandlung mit dem Antikörper Natalizumab führt mit 79,90 Euro je DDD zu vergleichsweise sehr hohen Ausgaben (s. Abbildung 3.4.1). Zu beachten sind hier schwere Nebenwirkungen und insbesondere das Risiko für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), eine lebensbedrohliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems. Bei einem positiven Test auf Antikörper gegen das JC-Virus, einer vorherigen Immunsuppressiva-Therapie und einer Fortführung der Behandlung über zwei Jahre ist unter Natalizumab mit einer PML-Inzidenz von elf je 1.000 Patienten zu rechnen (Bloomgren et al., 2012). Azathioprin ist mit 1,38 Euro je DDD das günstigste Basismedikament. Obwohl neuere Publikationen auf eine ähnliche Nutzen-Schaden-Bilanz wie bei den Interferonen hindeuten (Casetta et al., 2009; Etemadifar et al., 2007), ist der Stellenwert in aktuellen Therapieempfehlungen vergleichsweise gering (DGN, 2012).

Abbildung 3.4.1 Immuntherapie der MS und Schubbehandlung mit Glucocorticoiden (GC): Verordnete Tagesdosen (DDD) im Jahr 2010 und Kosten je DDD

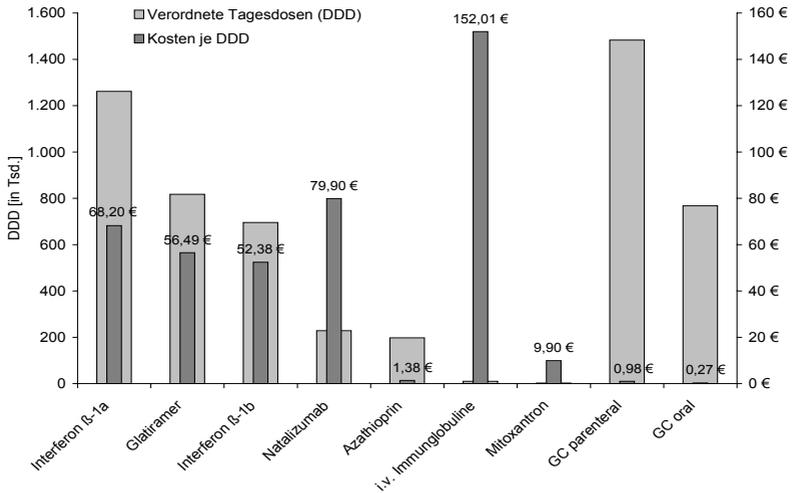
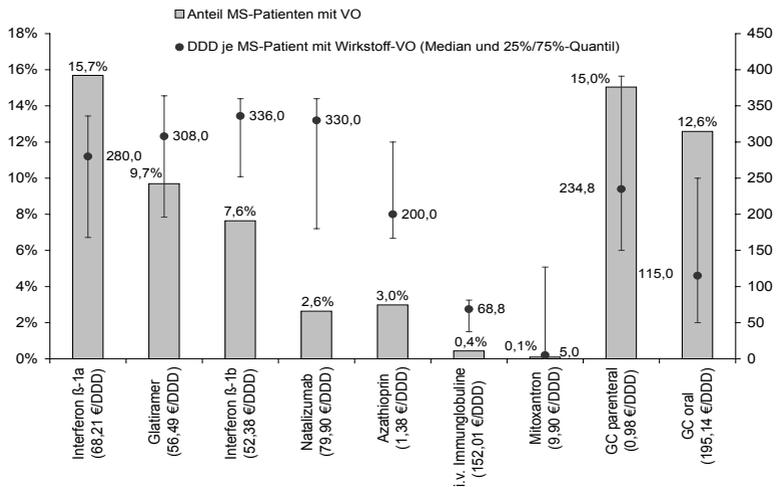


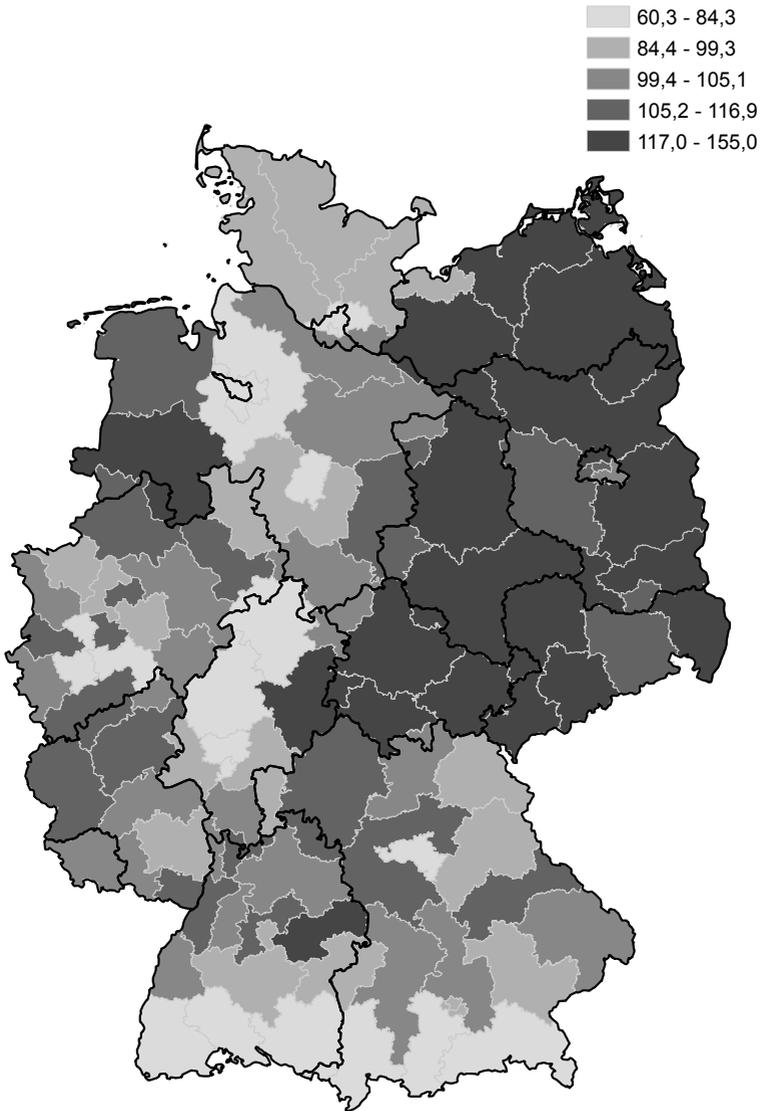
Abbildung 3.4.2 Immuntherapie der MS und Schubbehandlung mit Glucocorticoiden (GC): Anteil MS-Patienten mit Verordnung sowie mittlere Anzahl Tagesdosen (DDD) im Jahr 2010



Fällt die Wahl in der Behandlung auf einen bestimmten immunmodulierenden Wirkstoff, kommt dieser auch längerfristig zum Einsatz, wie Abbildung 3.4.2 zeigt: Bei Beta-Interferonen, Glatiramer, Natalizumab und Azathioprin werden dann im Median zwischen 200 bis 336 Tagesdosen im Jahr pro Versicherten (mit entsprechender Wirkstoffverordnung) verschrieben. Auf intravenöse Immunglobuline, Mitoxantron und Cyclophosphamid (nicht abgebildet) entfielen relativ wenige Kassenrezepte. Die für MS gar nicht zugelassenen und „off-label“ eingesetzten Immunglobuline (Antikörper) fallen jedoch durch ihre sehr hohen Kosten je DDD in Höhe von 152 Euro auf (s. Abbildung 3.4.1). U. a. die Daten aus der PRIVIG-Studie deuten darauf hin, dass solche Immunglobuline bei MS nicht ausreichend wirksam sind (Fazekas et al., 2008). Zur Behandlung akuter Schübe werden Glucocorticoide häufiger parenteral (z. B. Injektionen) eingesetzt, **15,0% der MS-Patienten erhielten im Jahr 2010 mindestens einmal eine entsprechende Verordnung (234,8 DDD im Median)**, 12,4% erhielten orale Glucocorticoide (115,0 DDD im Median). Von den 7.302 MS-Patienten mit mindestens einer Glucocorticoid-Verschreibung bekam übrigens die Hälfte (50,6%; n=3.693) im Untersuchungsjahr keine krankheitsmodifizierenden Basistherapeutika wie Beta-Interferone verordnet.

Abbildung 3.4.3 zeigt die im Jahr 2010 für MS-Patienten verordneten DDD von immunmodulatorischen Arzneimitteln nach Regionen auf der Ebene von zweistelligen Postleitzahlen (PLZ). Die im Jahr 2010 verordneten Tagesdosen je MS-Patient schwanken bei den Bundesländern zwischen 47,6 (Bremen) und 144,5 DDD pro MS-Patient (Sachsen-Anhalt), bei den Postleitregionen zwischen 60,3 (87er PLZ) und 155,0 (04er PLZ). Erkennbar ist insbesondere ein Ost-West-Gefälle: In den neuen Bundesländern wird pro MS-Patient deutlich mehr verordnet als in den alten Bundesländern. Auch der Pro-Kopf-Umsatz mit diesen Arzneimitteln ist dort entsprechend höher (nicht abgebildet).

Abbildung 3.4.3 Verordnete Tagesdosen (DDD) von immunmodulatorischen Arzneimitteln pro MS-Patient nach Postleitregionen (2-stellige PLZ) im Jahr 2010



Ergebnisse: Längsschnittanalysen zu Fingolimod und Sativex®

Im Folgenden geht es um die Untersuchungen zu Therapiewechseln bzw. Neueinstellungen auf die neu zugelassenen MS-Arzneimittel Fingolimod (Gilenya®) und Sativex®, die seit April bzw. Juli 2011 marktverfügbar sind. In der BARMER GEK bekamen 457 durchgängig seit dem 1. Quartal 2010 Versicherte im Verlauf des Jahres 2011 (frühestens 2. Quartal) den für die Eskalationstherapie einer MS zugelassenen oralen Immunmodulator Fingolimod verordnet. Interessanterweise erhielten etwa 15% davon im untersuchten Zeitraum zuvor keine immunmodulatorische Basistherapie, bei weiteren 18% bestand die Vortherapie auch nicht aus Beta-Interferonen, sondern anderen Immunmodulatoren (s. Abbildung 3.4.4). Nur bei rasch fortschreitender hochaktiver MS wäre beides noch konform mit dem Zulassungsstatus. Immerhin wurde bei 43% vor der ersten Fingolimod-Verordnung mit Beta-Interferonen therapiert. 21% befanden sich zuvor bereits in einer Eskalationstherapie mit dem Antikörper Natalizumab. Fast alle (97%) mit Fingolimod-Verordnung wurden nach der ersten entsprechenden Verschreibung auch nur noch mit diesem Wirkstoff immunmodulatorisch weiterbehandelt. 404 durchgängig seit dem 1. Quartal 2010 Versicherte bekamen im Verlauf des Jahres 2011 das zur Behandlung der MS-Spastik zugelassene Cannabis-Fertigarzneimittel Sativex® verordnet (s. Abbildung 3.4.5). Für 17% davon lag im Zeitraum bis zur ersten Verordnung keine Verordnung eines anderen muskelentspannenden (spasmolytischen) Wirkstoffs vor. Bei der vorliegenden Zeitspanne ist dies ein Hinweis auf einen nicht-zulassungskonformen Einsatz, da Sativex® erst bei Versagen anderer anti-spastischer Arzneitherapien zum Einsatz kommen soll. Auf der anderen Seite wurde einem Anteil von 12% zuvor drei und einem Anteil von 7% sogar zwischen vier bis sieben verschiedene spasmolytische Wirkstoffe verschrieben, bei denen folglich von einer schwer kontrollierbaren MS-Spastik auszugehen ist. Zumindest auf den ersten Blick erscheint hier ein Therapieversuch mit dem Cannabis-Mundspray naheliegend. 57% erhielten seit der Sativex®-Erstverordnung auch Verschreibungen anderer Spasmolytika bis zum Ende des Jahres 2011.

Abbildung 3.4.4 Immunmodulierende Therapie bei Versicherten mit Fingolimod-Verordnungen im Verlauf (1/2010 bis 12/2011)

nur Beta-Interferone (IFN)	IFN + andere Basis-med.	andere Basis-med.	Eskalationstherapie mit Natalizumab	keine Immuntherapie	01.01.10
43,1 % (n=197)	3,5 % (n=16)	17,7 % (n=81)	20,8 % (n=95)	14,9 % (n=68)	
Beginn der Immuntherapie mit Fingolimod (n=457) (erste Verordnung frühestens 01.04.11, spätestens 31.12.11)					
nur Fingolimod				Fin-goli-mod u. a.	31.12.11
96,7 % (n=442)				3,3 % (n=15)	

Abbildung 3.4.5 Spasmolytische Therapie bei Versicherten mit Sativex®-Verordnungen im Verlauf (1/2010 bis 12/2011)

0 spasm. Wirkstoffe	1 spasm. Wirkstoff	2 spasm. Wirkstoffe	3 spasm. Wirkstoffe	4 - 7 spasm. Wirkstoffe	D1.01.10
17,3 % (n=70)	34,4 % (n=139; davon 82 mit Baclofen oder Tizanidin)	29,7 % (n=120; davon 105 mit Baclofen oder Tizanidin)	12,1 % (n=49; davon 456 mit Baclofen oder Tizanidin)	6,5 % (n=26; davon alle mit Baclofen oder Tizanidin)	
Beginn der Spastik-Therapie mit Sativex® (n=404) (erste Verordnung frühestens 01.07.11, spätestens 31.12.11)					
Sativex® und andere spasmolyt. Wirkstoffe		nur Sativex®			
56,9 % (n=230)		43,1 % (n=174)			
31.12.11					

21 % der Versicherten mit Sativex[®]-Rezept (n=84) bekamen im Übrigen auch das ebenfalls neue Arzneimittel Fampyra[®] (Wirkstoff: Fampridin) zur Verbesserung der beeinträchtigten Gehfähigkeit verschrieben. Letzteres ist das neue MS-Arzneimittel des Jahres 2011, welches mit 1.273 die meisten Versicherten mit MS erhielten. Der Einsatz von Spasmolytika ist bei Gangstörungen übrigens nicht unproblematisch, da hier die zentral dämpfenden Wirkungen zu einer verminderten Muskelkraft führen können (Henze et al., 2006).

Fazit

MS bleibt nach wie vor eine unheilbare Krankheit. Ziel der Behandlung ist es, die Zahl neuer Schübe niedrig zu halten, die Erkrankung zumindest etwas aufzuhalten, das Ausmaß zurückbleibender Beeinträchtigungen zu minimieren und ganz allgemein Symptome zu lindern. Die Behandlung ist kostenintensiv, was sich nicht zuletzt an den teils sehr hohen Tagestherapiekosten bei MS-Arzneimitteln (50 bis 80 Euro **pro Tag und mehr**) erkennen lässt. Durch die Arzneimittel-Neuzulassungen im Jahre 2011 konnte das Therapiespektrum erweitert werden. Hier ließ sich beobachten, dass zum Teil keine Vortherapie stattfand, wie es in der meist „eng gehaltenen“ Zulassung gefordert wird. Die Versendung von Rote-Hand-Briefen beim Präparat Gilenya[®] verdeutlicht erneut, dass die neuen Präparate auch neue Risiken bergen. Dies war schon beim einige Jahre zuvor zugelassenen Antikörper Natalizumab zu beobachten. Anlass zur Euphorie besteht also nicht unbedingt. Gerade bei Therapieentscheidungen im Rahmen der Erkrankung MS ist die Abwägung von Nutzen und Schaden von hoher Relevanz, weshalb auf die Bedeutung von „Shared decision-making“-Konzepten und Patientenschulungen hinzuweisen ist (vgl. Heesen et al., 2011). Nach Studienergebnissen wurde beispielsweise durch Förderung der Patientenautonomie die Zahl der Hochdosis-Cortison-Injektionen zur Behandlung akuter Schübe zugunsten einer oralen bzw. keiner Cortison-Therapie verringert (Köpke et al., 2009). Geschulte MS-Patientinnen und -Patienten hatten innerhalb von zwei Jahren weniger Schübe als diejeni-

gen in der Vergleichsgruppe, möglicherweise eine Folge eines erhöhten Kontrollgefühls bei den Patienten. Es erscheint sinnvoll, für einen gut informierten und in die Therapieentscheidungen eingebundenen Patienten zu sorgen. Zudem sind nichtmedikamentöse Behandlungsmöglichkeiten im Auge zu behalten. So ist vor dem Hintergrund einer möglicherweise nicht ausreichend wirksamen Arzneimitteltherapie auch an das Potenzial einer früh einsetzenden Heilmittelbehandlung zu denken. Obwohl hier noch mehr Untersuchungen wünschenswert sind, erscheint sie doch geeignet, Funktionen und Fähigkeiten zu erhalten und zu fördern. Bis zu 15 % der MS-Patienten werden nach früheren Auswertungen von Daten der GEK sowohl mit Physiotherapie als auch mit Arzneimitteln versorgt, was auch auf einen erhöhten interdisziplinären Behandlungsbedarf bei dieser Krankheit hinweist (Sauer et al., 2010).

Die gefundenen regionalen Differenzen sind bemerkenswert, die Gründe dafür jedoch unklar. Ost/West-Unterschiede im Arzneimittelverbrauch bei Versicherten in der GKV wurden bereits an anderer Stelle beschrieben (Häussler et al., 2011). Detailliertere Untersuchungen mit weiteren Daten wären notwendig, um herauszufinden, ob in Regionen mit hoher Verordnungsdichte Überversorgung oder in den anderen Regionen Unterversorgung herrscht. Denn wahrscheinlich sind nicht nur Unterschiede in der Morbidität für diese Verteilung verantwortlich.

3.5 Lipidsenker

Stanislava Dicheva

Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind nach wie vor die häufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland, aber auch weltweit (Statistisches Bundesamt, 2010). Bei vielen Menschen ist in erster Linie eine ungesunde Ernährung neben weiteren Faktoren einer ungesunden Lebensweise (z. B. mangelnde Bewegung) an der Entwicklung eines erhöhten Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen beteiligt. Dazu kommen Risikofaktoren, die zur Atherosklerose (umgangssprachlich auch Arterienverkalkung und Arterienverhärtung) führen: Dyslipoproteinämien (Fettstoffwechselstörungen), Hypertonie (Bluthochdruck), Diabetes mellitus, Übergewicht und Rauchen.

Risikofaktoren

Einer der wichtigsten Risikofaktoren ist die Dyslipoproteinämie. Dabei handelt es sich um eine Stoffwechselstörung, die den Fetthaushalt des Körpers betrifft. Die Konzentration und/oder die Zusammensetzung eines oder mehrerer Lipoproteine im Blutplasma sind verändert.

Die Lipoproteine sind mikroskopisch kleine Aggregate aus Lipid und Protein. Sie bilden mizellenähnliche Partikel und ermöglichen den Transport von wasserunlöslichen Fetten (Lipiden) wie Cholesterin im Blut. Nach ihren physikalischen Eigenschaften wie Dichte und Verhalten in der Elektrophorese werden die Lipoproteine in fünf Klassen unterteilt:

- Chylomikronen
- Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL)

- Intermediate-Density-Lipoprotein (IDL)
- Low-Density-Lipoprotein (LDL)
- High-Density-Lipoprotein (HDL)

Mit der Nahrung zugeführtes Fett (Cholesterin und Triglyceride) wird über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen und „verpackt“ als Chylomikronen ins venöse Blut abgegeben. Nach einigen Ab- und Umbauprozessen durch körpereigene Enzyme werden sie in die Leber transportiert. Nach erneutem Umbau verlässt das Fett zusammen mit dem eigens produzierten Cholesterin in Form von VLDL, IDL und LDL die Leber in Richtung der peripheren Gewebe. Auf dem Transportweg kann es zu Ablagerungen von überschüssigem Cholesterin in den Blutgefäßen kommen. Diese bilden die Basis für die sog. „Plaques“, durch die ursächlich eine Atherosklerose entsteht. HDL seinerseits vermag Cholesterin aus dem Gewebe und aus anderen Lipoproteinen aufzunehmen, und dieses zurück in die Leber zu transportieren.

Fettstoffwechselstörungen können primäre oder sekundäre Ursachen haben. So handelt es sich bei den primären Ursachen um angeborene Störungen, die durch eine familiäre genetische Prädisposition gekennzeichnet sind. Man unterscheidet

- Primäre Hypercholesterinämien, bedingt durch eine Erhöhung der LDL-Konzentration im Plasma,
- Primäre Hypertriglyceridämien und
- Gemischte Hyperlipidämien.

Eine primäre Hypercholesterinämie mit erhöhtem LDL-Spiegel ist ein gesicherter Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK), während der Zusammenhang zwischen erhöhten Triglyceridkonzentrationen und der Entstehung von Atherosklerose nicht verlässlich belegt ist. Hypertriglyceridämien können jedoch bei einer gleichzeitigen Erniedrigung der HDL-Werte ebenfalls Gefäßschädigungen hervorrufen.

Sekundäre Dyslipoproteinämien werden durch metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Nieren- und Leberfunktionsstörungen bedingt und durch ungesunde Ernährungsgewohnheiten und Lebensumstände wie Übergewicht und Bewegungsmangel begünstigt.

Risikostratifizierung

Strategien zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse sollten aufgrund des multifaktoriellen Charakters der Atherosklerose nicht auf einzelne Risikofaktoren wie erhöhte Cholesterinwerte fokussieren.

Über ein Drittel der Frauen und Männer in Deutschland zwischen 18 und 80 Jahren haben einen Cholesterinspiegel über 250 mg/dl. Die Therapieempfehlungen diverser Fachgesellschaften divergieren stark v.a. bezüglich der Werte, die als erhöht und therapiebedürftig gelten. Während eine alte Faustregel besagt, dass der Cholesterinspiegel 200 plus das Lebensalter betragen darf, ist nach den Leitlinien der Lipid-Liga ein Gesamtcholesterinwert erst unter 200 mg/dl normal (DGFF, 2012). Ältere Studien hatten suggeriert, dass das kardiovaskuläre Risiko bei Cholesterinwerten von 240 mg/dl im Vergleich zu Werten unter 200 mg/dl etwa doppelt so hoch ist (Stamler et al., 1986). Dass eine grundsätzliche Senkung der Cholesterinwerte nicht unbedingt mit einem höheren Nutzen verbunden ist, belegte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2005 in einer Nutzenbewertung (IQWiG, 2005). Da der Zusammenhang zwischen einer stärkeren Verringerung der Cholesterinwerte durch bestimmte Statine im Vergleich zu den anderen und einem höheren Nutzen nicht belegt werden konnte, wurden alle Statine in eine Festbetragsgruppe einsortiert.

Die alleinige Messung der Gesamtcholesterinwerte reicht aber nicht aus, um das atherosklerotische Risiko zu beurteilen. Es werden immer auch die LDL-, HDL- und die Triglyceridkonzentrationen bestimmt. Differenziert beruht die Korrelation zwischen Gesamtcholesterinwerten und kardiovaskulärem Risiko vor allem auf der LDL-Konzentration. Auch hier differieren

die Zielwertempfehlungen. So befindet das National Cholesterol Education Program LDL-Werte erst ab $< 100 \text{ mg/dl}$ für optimal, Werte zwischen 100 und 129 mg/dl gelten je nach Ausgangsrisiko als annähernd optimal (National Heart Lung and Blood Institute, 2003).

Die Basis für die Therapie ist die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos des einzelnen Patienten. Zu den Risikofaktoren, die berücksichtigt werden sollen, gehören neben dem Gesamtcholesterinwert auch:

- das Geschlecht und das Alter: Männer über 45 Jahre; Frauen über 55 Jahre
- eine positive Familienanamnese für KHK (positiv: Atherosklerosemanifestation bei Männern vor dem 55. Lebensjahr, bei Frauen vor dem 65. Lebensjahr)
- Rauchen
- arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- HDL-Werte unter 40 mg/dl ($1,03 \text{ mmol/l}$)

Medikamentöse Prophylaxe

Der Nutzen einer Prävention mit Arzneimitteln ist in vielen Bereichen unzureichend belegt. Oft werden Ergebnisse aus ökologischen Studien herangezogen, um die Notwendigkeit der Anwendung von Medikamenten zu begründen oder Analogieschlüsse aus der Behandlung zur Erklärung dafür herangezogen, warum Arzneimittel bei vermeintlichen Risikopatienten auch schon vor der Diagnose einer Erkrankung verordnet werden sollen (Glaeske, 2010b).

Für Maßnahmen wie die medikamentöse Therapie erhöhter Cholesterinwerte, die der Prävention von Erkrankungen dienen, muss der Nutzen eindeutig anhand von klinischen Studien mit harten Endpunkten belegt sein.

Die 4S-Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994) belegte als erste den Nutzen der medikamentösen Cholesterinsenkung nicht nur für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, sondern auch für die Reduktion der Gesamtmortalität durch Statine bei Risikopatienten. Dieser Effekt ist im Übrigen nur für die Sekundärprävention bestätigt (The WOSCOPS Study Group, 1996).

2007 wurden vier randomisierte kontrollierte Studien zur kardiovaskulären Prävention mit u. a. Statinen (Simvastatin und Pravastatin) ausgewertet. Die Wirksamkeit nach einem Jahr unter Studienbedingungen, ausgedrückt durch die Number-needed-to-treat (NNT), wurde mit der Wirksamkeit unter „Alltagsbedingungen“ bei allen Risikopatienten in einer Hausarztpraxis verglichen (Melander et al., 2007). In den Auswertungen wurden sowohl die Arzneimittelkosten der Statine und Antihypertensiva wie auch die Bewertung der hausärztlichen Arbeitszeit berücksichtigt. In der Simvastatin-Gruppe beliefen sich die Kosten für einen vermiedenen Herzinfarkt (Sekundärprävention) zwischen 1.020 und 13.505 Euro bei einer hausärztlichen Arbeitszeit von 2,7 Jahren. Die Primärprävention hätte einen Aufwand von 12,2 Jahren hausärztlicher Tätigkeit und Arzneimittelkosten von 5.376 bis 117.676 Euro bedingt. Im Ergebnis, so die Autoren, wird die Sekundärprävention sowohl als medizinisch wirksam und ökonomisch als effizient erachtet, die Primärprävention dagegen anscheinend als unwirksam und teuer. Evaluationen sind also dringend erforderlich, wenn es um Prävention mit Arzneimitteln geht (Glaeske, 2010b).

Primärprävention

Der Nutzen einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie ist für die Primärprävention, also vor einer Manifestation der KHK oder einem kardiovaskulären Ereignis wie Herzinfarkt, nicht abschließend belegt. Es liegen keine belastbaren Studiendaten vor, die eine Primärprävention in jedem Fall befürworten würden. Denkbar ist eine Therapie allenfalls bei einer familienbedingten homo- oder heterozygoten Hypercholesterinämie, vor allem dann, wenn in der Familie schon Todesfälle durch Herzinfarkte in jungen Jahren (im Alter um 40 Jahre) zu beklagen sind. Zwar senken alle Statine die Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse signifikant, bei geringem Ausgangsrisiko ist der absolute Nutzen allerdings marginal. Ein klinisch relevanter Nutzen besteht im Rahmen der Primärprävention nur bei einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko. Dieses ist bei einer mindestens 20-prozentigen Wahrscheinlichkeit gegeben, in den nächsten zehn Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erfahren, oder bei bereits bestehender vaskulärer Erkrankung wie KHK oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK).

Eine lipidsenkende Therapie sollte demnach erst ab einem hohen kardiovaskulären Risiko erfolgen. Das individuelle Risiko lässt sich z. B. anhand des PROCAM-Scores ausrechnen (Gorennoi et al., 2009). Ein kostenfreies Programm dafür ist unter www.arriba-hausarzt.de verfügbar. So hat z. B. eine 47-jährige Frau mit einem Gesamtcholesterinwert von 260 mg/dl, einem HDL-Wert von 41 mg/dl und einem systolischen Blutdruck von 145 mmHg, die nicht raucht und normalgewichtig ist, ein Zehn-Jahres-Risiko für Herzinfarkt oder Schlaganfall von knapp 3%. Trotz eines erhöhten Gesamtcholesterinwerts ist hier eine medikamentöse Primärprävention mit Lipidsenkern nicht angezeigt. Im Vergleich dazu besteht bei einem 61-jährigen männlichen Diabetiker mit einem Gesamtcholesterin von 195 mg/dl, HDL-Wert von 34 mg/dl, einem Blutdruck von 156/104 mmHg, der raucht und leicht übergewichtig ist, ein Zehn-Jahres-Risiko für Herzinfarkt oder Schlaganfall von 32%. Würde er mit dem Rauchen aufhören, wür-

de sich das Risiko auf 21 % reduzieren. Mit der zusätzlichen prophylaktischen Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure täglich ließe sich das Risiko auf 17 % absenken. Auch hier ist eine Arzneimitteltherapie mit Lipidsenkern nicht erforderlich, da sich das Risiko mit einfachen Maßnahmen wie Rauchkarenz, regelmäßiger Bewegung und Ernährungsumstellung positiv beeinflussen lässt.

Es liegen Daten aus klinischen Studien für viele Medikamente vor. Eindeutig belegt ist der therapeutische Effekt nur für Simvastatin und Pravastatin, nicht nur die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse, sondern auch die kardiovaskuläre Mortalität zu reduzieren. Widersprüchliche Daten für Rosuvastatin lieferte die JUPITER-Studie (Ridker, 2003): Zwar wird die Gesamtsterblichkeit signifikant verringert, aber nicht die kardiovaskuläre Mortalität.

Sekundärprävention

Mehrere Langzeitstudien lieferten belastbare Daten, die den lebensverlängernden Effekt der CSE-Hemmer Simvastatin und Pravastatin belegen (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Byington et al., 1995). Die Heart Protection Study bestätigte den Nutzen von Simvastatin für die Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion bei Hochrisikopatienten mit manifesten atherosklerotischen Erkrankungen, auch im Alter über 75 Jahren und für Frauen (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002). Die PROSPER-Studie tat dies analog für Pravastatin (Shepherd et al., 2002).

Therapiestrategien

Die wichtigste Therapiemaßnahme zur Senkung des kardiovaskulären Risikos ist eine gesunde Lebensweise: ausgewogene Ernährung mit viel Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, weniger Fleisch und mehr Fisch; regelmäßiger Bewegung, Nikotinverzicht, eingeschränktem Alkoholkonsum.

Erhöhte Blutfettwerte können, wenn notwendig, auch medikamentös gesenkt werden. Viele Wirkstoffe vermögen die Cholesterinwerte zu reduzieren, manche stärker, manche schwächer. Allerdings ist es unklar, ob eine stärkere Absenkung des Cholesterinwertes tatsächlich auch das kardiovaskuläre Risiko stärker reduziert. In den meisten verfügbaren Studien mit lipidsenkenden Arzneimitteln wurden sog. Surrogatparameter gemessen. Dabei handelt es sich um „weiche“ Endpunkte, also um Biomarker, die in klinischen Studien als Ersatz für klinische Endpunkte eingesetzt werden. Surrogatendpunkte sind meistens leichter und schneller zu messen und können „spektakulärere“ Ergebnisse liefern. Von diesen wird erwartet, dass sie den möglichen Nutzen eines Medikaments vorhersagen, anhand von Surrogatendpunkten kann er aber nicht gemessen werden (Biomarkers definitions working group, 2001). Dies ist nur möglich, wenn der Surrogatmarker in Bezug auf einen harten Endpunkt validiert wurde. Zu den Surrogatendpunkten gehört z. B. die Senkung der Gesamtcholesterinwerte oder die Veränderung der Arterienwanddicke durch lipidsenkende Arzneimittel. Selbst wenn ein Arzneistoff diese Parameter erfolgreich beeinflusst, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass dadurch auch die Inzidenz der kardiovaskulären Ereignisse wie z. B. Herzinfarkte oder die Mortalität reduziert wird.

Klinische Studien, die harte Endpunkte definieren und patientenrelevante Parameter wie eine Reduktion der Morbidität und Mortalität zeigen, liegen nur für wenige Lipidsenker vor.

Zwei Vorgehensweisen werden momentan für die medikamentöse lipidsenkende Therapie diskutiert:

- Die Strategie der festen Dosis, unabhängig vom LDL-Cholesterinwert („Fire and forget approach“).
- Die Senkung des LDL-Cholesterins auf einen bestimmten Zielwert (Titrierung, „Treat-to-target“) (Shepherd, 2002; Hayward et al., 2010).

Ein Beleg dafür, dass die Reduktion des LDL-Wertes unter einen bestimmten Wert einen höheren Nutzen hat, liegt nicht vor. Cholesterinwerte sind Surrogatparameter und haben daher eine begrenzte Aussagekraft. Relevant ist, ob Herzinfarkte und Schlaganfälle verhindert werden können, und ob die dadurch bedingte Mortalität reduziert wird. Die Titrierungsstrategie bis zum Erreichen eines vorgegebenen Wertes wird zwar von vielen Leitlinien empfohlen, wurde aber bisher in keiner Studie direkt vergleichend randomisiert geprüft. Auch unter Studienbedingungen erreichen weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer die heute z. T. empfohlenen Zielwerte für LDL- und Gesamtcholesterin, die ohnehin nicht immer evidenzbasiert zustande gekommen sind.

Verfügbare Medikamente und Evidenz

- Statine (CSE-Hemmer)

Statine hemmen die HMG-CoA-Reduktase, das Schlüsselenzym der Cholesterin-Synthese in der Leber. Dadurch werden die LDL-Konzentration, das Gesamtcholesterin und die Triglycerid-Konzentration im Blut gesenkt. Momentan sind sieben verschiedene Statine verfügbar: Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin und Pitavastatin. Für Simvastatin und Pravastatin liegen seit den 1990er Jahren belastbare Studiendaten vor, die den Nutzen dieser Wirkstoffe für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos und der Gesamtsterblichkeit belegen. Somit stellen diese beiden Wirkstoffe auch die Mittel der Wahl dar. Aus den vorliegenden Daten lässt sich auch ableiten, dass kein optimaler LDL-Zielwert ermittelt werden kann. Die Heart Protection Study zeigte, dass der klinische Nutzen von Simvastatin unabhängig von dem Ausmaß der LDL-Senkung ist.

In den letzten 20 Jahren wurden immer wieder neuere Statine entwickelt. 1997 kam Atorvastatin (Sortis[®], Generika) auf den Markt. Atorvastatin senkt die Gesamtcholesterin- und Triglycerid-Werte zwar stärker als die älteren CSE-Hemmer, ist ihnen aber in seinem Nutzen nicht überle-

gen. Die vom Hersteller Pfizer finanzierte IDEAL-Studie (Pedersen et al., 2005) konnte die Überlegenheit von 80 mg Atorvastatin gegenüber 20 mg bis 40 mg Simvastatin auch nicht belegen. Trotzdem war Sortis® bis 2004 der meistverordnete Lipidsenker (Schwabe & Paffrath, 2006). Gegen die Aufnahme von Atorvastatin in die Festbetragsgruppe der Statine klagte 2005 der Hersteller. Die darauf folgende Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, 2005) konnte aber keine Überlegenheit für diesen Wirkstoff in der Sekundärprophylaxe feststellen.

2009 kam das Arzneimittel Crestor® (Wirkstoff Rosuvastatin) auf den Markt. Bis heute konnte auch bei diesem Statin der Nutzen nicht abschließend geklärt werden (Ridker, 2003; a-t, 2008a; a-t, 2009).

- Anionenaustauscher

Anionenaustauscherharze hemmen die Absorption von Cholesterin aus der Nahrung und von Gallensäuren aus dem Magen-Darm-Trakt. Dadurch erhöht sich die Gallensäuresynthese in der Leber, was zu einer Verringerung der Cholesterinsynthese führt. Diese Arzneimittel sind Mittel der Wahl bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie und können auch bei Unverträglichkeit von Statinen eingesetzt werden. Momentan sind zwei Wirkstoffe verfügbar: Colestyramin und Colesevelam.

- Fibrate

Dazu gehören momentan drei Wirkstoffe: Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil. Da der therapeutische Nutzen von CSE-Hemmern besser belegt ist, kommt der Gruppe der Fibrate der Stellenwert eines Reservetherapeutikums zu, wenn Statine nicht vertragen werden.

- Nikotinsäure

Nicotinsäure-Arzneimittel gelten als Mittel der Reserve bei Unverträglichkeiten gegen andere Cholesterinsenker. Das momentan einzige Präparat

auf dem Markt Tredaptive® enthält neben retardierter Nikotinsäure den Wirkstoff Laropiprant, der die unangenehme Nebenwirkung „Flush“ unterdrücken soll.

- Omega-3-Fettsäuren

Einige Lipidsenker enthalten mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren Icosapent und Doconexent. Dabei handelt es sich um Fettsäuren, die natürlicherweise z. B. in Fisch vorkommen. Diese sollen die Synthese von Triglyceriden in der Leber vermindern. Fischöle haben nur einen geringen Triglycerid-senkenden Effekt. Das Serumcholesterin beeinflussen sie nicht. Solche Arzneimittel können bei einigen Patienten mit Hypertriglyceridämie sogar den LDL-Cholesterinspiegel erhöhen. Es bestehen keine Erkenntnisse zum Langzeiteffekt (nach mehr als einem Jahr) auf die Lipidsenkung. In einer 1999 publizierten Studie deutet sich im Verlauf von dreieinhalb Jahren ein gewisser Nutzen von Fischölkapseln hinsichtlich der Sterblichkeit von Herzinfarktpatienten an (Franzosi et al., 1999). Dass Fischmahlzeiten (mindestens zweimal die Woche, mit fettem Fisch) die Sterblichkeit nach Herzinfarkt um 29 % senken können, wurde schon vor Jahren in Studien belegt (Burr et al., 1989). Ein Cochrane Review konnte 2009 keine Belege für den Nutzen einer Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos finden (Hooper et al., 2009). Daher ist der Einsatz der zwei verschreibungspflichtigen auf dem deutschen Markt vorhandenen Fischölpräparate (Zodin®, Omacor®) medizinisch nicht sinnvoll und aufgrund der erheblichen Tagestherapiekosten nicht wirtschaftlich.

- Ezetimib

Ezetimib senkt die Cholesterinwerte, indem die Cholesterinresorption aus dem Darm verhindert wird. Als Monotherapie gegeben, senkt Ezetimib (Ezetrol®) die LDL-Werte schwächer als Statine. In Kombination mit einem Statin (in Inegy®) führt es zu einer um 12 bis 15 % stärkeren Senkung als durch Statine allein (a-t, 2002). Allerdings ist der Nutzen von Ezetimib weder als Monotherapie, noch in Kombination mit Simvastatin durch

Langzeitstudien mit klinischen Endpunkten belegt. Aussagekräftige Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion der Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität belegen konnten, liegen auch zehn Jahre nach seiner Markteinführung nicht vor. Selbst in der Fachinformation von Inegy® wird eingeräumt, dass eine positive Wirkung von Inegy® oder Ezetimib auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität noch nicht nachgewiesen wurde (MSD SHARP & DOHME GMBH, 2012).

Nach den Ergebnissen der ENHANCE-Studie (Kastelein et al., 2008) beeinflusst die Kombinationstherapie aus Simvastatin und Ezetimib die Wanddicke der Halsschlagader (ein Surrogatparameter für atherosklerotische Erkrankungen) trotz stärkerer LDL-Senkung nicht besser als Simvastatin allein. Die Studie wurde bereits 2006 abgeschlossen. Die Ergebnisse wurden aber erst Anfang 2008 von den Herstellern Merck & Co und Schering unter großem öffentlichen und politischen Druck bekanntgegeben.

Derzeit ist unklar, ob Patienten trotz einer stärkeren LDL-Senkung gegenüber Simvastatin von Inegy® wirklich profitieren. Die Häufigkeit der klinisch relevanten Ereignisse unterscheidet sich in der ENHANCE-Studie in den zwei Gruppen nicht. Unter der Kombinationstherapie sind aber numerisch höhere Raten zu beobachten: Herzinfarkte 2 von 357 vs. 1 von 363, Revaskularisationen bei 6 vs. 5 und kardiovaskulärer Tod bei 2 vs. 1.

Die SEAS-Studie (Rossebø et al., 2008) warf 2008 neue Fragen auf. Bei 1.873 Patienten wurde die Kombination Ezetimib 10 mg plus Simvastatin 40 mg im Vergleich zu Placebo getestet. Es zeigte sich kein Nutzen bei asymptomatischer Aortenstenose. Auffällig war aber die erhöhte Rate von Krebserkrankungen nach der Anwendung der Kombination: 101 von 944 (10,7%) vs. 65 von 929 (7%) Fälle, Risk Ratio 1,55; 95% KI 1,13-2,12). Auch die krebisbedingten Todesfälle waren häufiger (4,1% vs. 2,5%). Ob hier ein kausaler Zusammenhang besteht, ist noch nicht abschließend geklärt.

Es wurde zusätzlich eine Metaanalyse durchgeführt, die die Daten aus den drei Studien SEAS, SHARP und IMPROVE-IT einbezog. Während nach den Daten der SEAS-Studie innerhalb von 4,4 Jahren unter Inegy® 10,7% Patienten (7% unter Placebo) neu an Krebs erkrankten, ist die Neuerkrankungsrate bei gemeinsamer Auswertung von SHARP und IMPROVE-IT mit 3% in den Interventionsgruppen im Vergleich 3,2% in den Kontrollgruppen nicht signifikant erhöht (Rossebø et al., 2008; Peto et al., 2008). Die erhöhte Krebssterblichkeit (37 vs. 20 Todesfälle, Hazard Ratio [HR] 1,78, 95% CI 1,03-3,11), die sich in der SEAS-Studie zeigte, konnte durch die Metaanalyse allerdings nicht widerlegt werden: Auch hier ergibt sich mit 97 vs. 72 Todesfällen (HR 1,34; 95% CI 0,98-1,84) ein Trend zu erhöhter Krebssterblichkeit. Es kann daher nach den derzeit vorliegenden Daten nicht ausgeschlossen werden, dass die Kombination aus Ezetimib plus Simvastatin die Krebssterblichkeit um bis zu 84% steigern könnte (a-t, 2008b). Damit das Risiko eindeutig überprüft werden kann, wären nach Meinung der Autoren randomisierte kontrollierte Sicherheitsstudien erforderlich, die hohen methodischen Standards genügen. Inwieweit die SHARP- und IMPROVE-IT-Studien diese Standards erfüllen, lässt sich derzeit nicht beurteilen (Fleming, 2008). Die Bedenken gegen Ezetimib wiegen umso schwerer, als für den Lipidsenker kein klinischer Nutzen, sondern lediglich ein Effekt auf Surrogatparameter nachgewiesen ist (a-t, 2008b).

Weiterhin ergeben sich hinsichtlich der Verträglichkeit von Ezetimib im Vergleich zu den CSE-Hemmern keine Vorteile. Schon 2005 warnte die kanadische Gesundheitsbehörde in einem „Dear Doctor Letter“ vor neu erkannten Nebenwirkungen des Lipidsenkers Ezetimib. Allein und in Kombination mit Simvastatin kommen Rhabdomyolysen, Hepatitis, akute Pankreatitis und Thrombozytopenien vor. In der deutschen Fachinformation war zu diesem Zeitpunkt nur die Pankreatitis erwähnt (a-t, 2005b). Ezetimib kann genau wie die Cholesterinsynthesehemmer Leberfunktionsstörungen, Myopathien und einen Anstieg der Leberenzyme hervorrufen. Vor allem in der Kombination mit einem Statin erhöht sich das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV

Lipidsenker sind nur dann zu Lasten der GKV ordnungsfähig, wenn eine vaskuläre Erkrankung wie z. B. KHK oder pAVK vorliegt, oder wenn ein hohes kardiovaskuläres Risiko (über 20 % Ereignisrate in zehn Jahren) besteht (G-BA, 2012c).

Zu Ezetimib findet man in der Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie (G-BA, 2012d) auch entsprechende Therapiehinweise. So darf eine Monotherapie mit Ezetimib begleitend zu einer Diät nur dann erfolgen, wenn ein Statin ungeeignet ist oder nicht vertragen wird. Eine Kombinationstherapie mit einem Statin ist nur dann als wirtschaftlich anzusehen, wenn Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen behandelt werden, die zusätzlich eine homozygote familiäre Sitosterinämie oder eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote Hypercholesterinämie aufweisen, oder das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist.

Tabelle 3.5.1 gibt einen Überblick über die Kosten einiger auf dem Markt vorhandener Präparate.

Methodik und Ergebnisse

Die hier vorgestellte Analyse der Verordnungen für Lipidsenker erfolgte auf der Datenbasis der Versicherten der BARMER GEK. Herangezogen wurden alle Verordnungen für lipidsenkende Arzneimittel (ATC-Gruppe C10) aus dem Jahr 2011.

Im Jahr 2011 waren insgesamt 9,1 Mio. Personen in der BARMER GEK versichert. Davon bekamen 874.146 Versicherte insgesamt 2.389.377 Packungen lipidsenkende Arzneimittel im Jahr 2011 verordnet. Dies entspricht einem Verbrauch von 216 Mio. DDD für 89.722.389 Euro. Tabelle 3.5.2 gibt einen Überblick über die Verordnung der unterschiedlichen Gruppen der Lipidsenker.

Tabelle 3.5.1 Kosten der Lipidsenker im Vergleich

Arzneimittel	Dosierung/d	Tagestherapiekosten*	Jahrestherapiekosten
Statine:			
Atorvastatin	10 - 80mg	0,17 - 0,52€	62,09 - 189,07€
Fluvastatin	20 - 80mg	0,17 - 0,35€	62,09 - 127,60€
Pravastatin	10 - 40mg	0,19 - 0,35€	69,24 - 127,60€
Rosuvastatin (Crestor®)	5 - 20mg	0,19 - 0,39€	69,24 - 143,19€
Simvastatin	10mg	0,17€	62,09€
	20mg	0,24€	88,26€
	40mg	0,35€	127,60€
	80mg	0,54€	198,67€
Ezetimib (Ezetrol®)	10mg	1,89€	691,50€
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®)	10/10mg	1,79€	654,30€
	10/20mg	2,00€	731,02€
	10/40mg	2,32€	848,15€
	10/80mg	2,45€	894,29€
Fibrate:			
Fenofibrat	100 - 250mg	0,18 - 0,42€	64,61 - 151,90€
Bezafibrat	200 - 400mg	0,19 - 0,28€	67,67 - 103,77€
Anionenaustauscher:			
Colestyramin	4 - 24g	0,66 - 3,95€	240,64 - 1.443,58€
Colesevelam	2.500 - 3.750mg	4,55 - 6,83€	1.661,32 - 2.491,98€
Nicotinsäure/Laropiprant (Tredaptive®)	1.000/20 - 2.000/40mg	0,86 - 1,73€	315,99 - 631,97€
Fischöl (Omacor®, Zodin®)	1.000 - 4.000mg	1,05 - 4,21€	384,42 - 1.537,67€

*Berechnungsgrundlage: N3-Packungen auf Basis der Festbeträge bzw. der Apothekenverkaufspreise zum 15.05.2012, Quelle: Lauer-Taxe; z. T. sind Präparate zu Preisen unter dem Festbetragsniveau verfügbar.

Insgesamt bekamen 9,6% der Versicherten Verordnungen für lipidsenkende Medikamente. Erwartungsgemäß ist die Verordnungsprävalenz bei Männern, die häufiger als Frauen einen Herzinfarkt erleiden, mit 10,54% höher als bei den Frauen (8,98%).

Die Lebenszeitprävalenz für einen Herzinfarkt beträgt in Deutschland 2,45% (Wiesner et. al., 1999). Daraus würden sich bei 9,1 Mio. BARMER GEK Versicherten spekulativ 222.334 Herzinfarkte errechnen. Die Verordnungsprävalenz zeigt aber auf, dass 75% mehr Versicherte als die vermuteten Herzinfarktpatienten Verordnungen für Lipidsenker bekommen, und deutet darauf hin, dass mit Lipidsenkern vor allem Primärprävention betrieben wird.

Tabelle 3.5.2 Verordnungen für Lipidsenker für Versicherte der BARMER GEK 2011 (alphabetisch)

Wirkstoff/Gruppe	verordnete Packungen 2011	verordnete DDD 2011	Ausgaben 2011
Atorvastatin	23.637	3.120.165	604.551€
Colestyramin/Colestagel	14.662	326.823	960.798 €
Ezetimib	45.714	4.303.140	8.271.396€
Ezetimib/Simvastatin	113.031	10.884.050	23.541.654€
Fibrate	98.366	7.459.988	3.043.094€
Fluvastatin	96.073	8.126.987	2.518.848€
Lovastatin	19.282	1.101.587	527.020€
Nikotinsäure	9.922	408.244	766.541€
Omega-3-Fettsäuren	17.880	866.373	1.832.437€
Pitavastatin	2	120	132€
Pravastatin	144.053	12.967.453	3.802.608€
Rosuvastatin	4.895	526.105	131.912€
Simvastatin	1.801.860	166.324.956	43.721.397€
Gesamt	2.389.377	216.415.991	89.722.388€

Obwohl keine Belege dafür vorliegen, dass die neueren Statine Atorvastatin (Sortis[®]) und Rosuvastatin (Crestor[®]) einen höheren Nutzen als Simvastatin für die Patienten haben, werden diese Me-too-Präparate weiterhin verordnet (zusammen fast 30.000 Packungen im Jahr 2011). Weiterhin ist es nicht erklärlich, dass Medikamente mit Omega-3-Fettsäuren (Zodin[®], Omacor[®]) jährliche Ausgaben von 1,8 Mio. Euro verursachen. Für den gleichen Betrag könnten über 90.000 Versicherte ein Jahr lang mit der Standarddosis 20 mg Simvastatin versorgt werden.

Die höchsten Ausgaben mit 57% Anteil verursachen die Statine (s. Abbildung 3.5.1). Auf Inegy[®] und Ezetrol[®] entfallen 26% bzw. 9% der Ausgaben. Wenn man aber die prozentualen Anteile dieser Wirkstoffe am Gesamtverordnungsvolumen in Tagestherapiedosen (DDD) vergleicht, ist erkennbar, dass Inegy[®] und Ezetrol[®] nur 5% bzw. 2% der Verordnungsmengen ausmachen (vs. 89% Statine, s. Abbildung 3.5.2). Somit kommen für relativ wenige DDD eines Arzneistoffes, dessen Nutzen nicht eindeutig belegt ist, und dessen Risikoprofil weitgehend unklar ist, extrem hohe Ausgaben zusammen. Diese erscheinen im direkten Vergleich mit der Gruppe der Statine weder medizinisch noch im Sinne einer solidarischen Krankenversicherung ökonomisch gerechtfertigt – die Verordnung von Inegy[®] oder Ezetrol[®] gehört unter die Überschrift „Verschwendung“.

Im Durchschnitt beträgt der DDD-Anteil Ezetimib-haltiger Arzneimittel am Gesamt-DDD-Volumen der Lipidsenker in der BARMER GEK 7,02% für das Jahr 2011. Verglichen mit anderen großen gesetzlichen Kassen (mit mehr als 1 Mio. Versicherten) in Deutschland, fällt der Wert höher aus. So liegt der Anteil bei der AOK Hessen, der AOK Rheinland/Hamburg, der AOK Niedersachsen und der AOK Nordwest unter 5%, bei der Knappschaft, der Vereinigten IKK, der AOK Bayern und der AOK Baden-Württemberg unter 6%. Für das Gesamtsystem der GKV ergibt sich ein Durchschnittsanteil Ezetimib-haltiger Medikamente am Gesamt-DDD-Volumen der Lipidsenker knapp über 6% (INSIGHT Health, 2011).

Abbildung 3.5.1 Anteil der Ausgaben der unterschiedlichen Arzneimittelgruppen an den Gesamtausgaben für Lipidsenker (in Prozent) der BARMER GEK im Jahr 2011

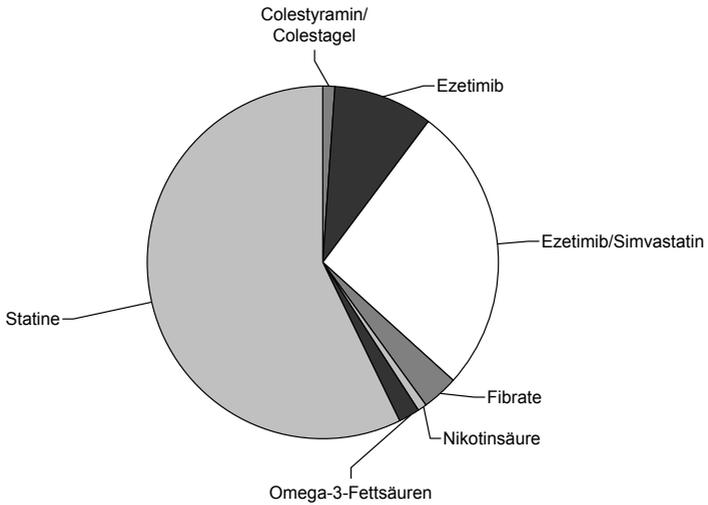


Abbildung 3.5.2 Anteil der Verordnungsvolumina der unterschiedlichen Arzneimittelgruppen an dem Gesamtvolumen für Lipidsenker (in DDD) der BARMER GEK im Jahr 2011

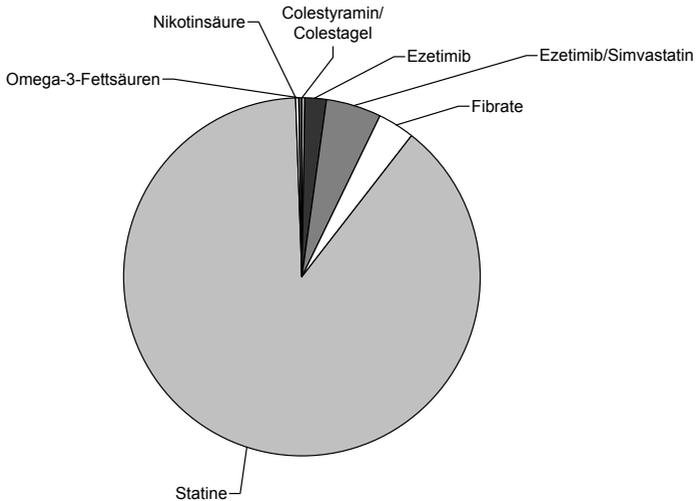


Tabelle 3.5.3 Verordnungen von Lipidsenkern für Versicherte der BARMER GEK 2011 nach Facharztgruppen

Facharztgruppe	verordnete Packungen	verordnete DDD	Anteil DDD Ezetimib-haltiger AM an Gesamt-DDD in %
HA für Innere Medizin und Allgemeinmedizin	2.222.665	201.717.496	6,69
FA für Innere Medizin und Allgemeinmedizin (diverse Spezialisierungen)	126.194	11.270.044	11,92
FA für Chirurgie (diverse Spezialisierungen)	1.347	105.116	9,13
FA für Neurologie	807	62.353	6,03
FA für Anästhesie	369	31.245	7,62
FA für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	357	27.742	7,89
FA für Physikalische und Rehabilitative Medizin	304	26.311	13,42
FA für Augenheilkunde	326	26.267	7,96
FA für Urologie	337	23.613	5,21
Zahnärzte	231	20.787	11,21
FA für Haut- und Geschlechtskrankheiten	258	18.717	9,4
FA für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Psychiatrie, Nervenheilkunde	191	16.184	9,21
FA für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	149	11.765	11,22
FA für Kinder- und Jugendmedizin (diverse Spezialisierungen)	170	10.054	10,15

FA: Facharzt; HA: Hausarzt

Tabelle 3.5.3 zeigt, wie sich die Verordnungen für Lipidsenker auf die einzelnen Facharztgruppen verteilen. Bei ca. 35.000 Verordnungen war keine eindeutige Zuordnung des Arztes zu einer Fachgruppe möglich. Die meisten Verordnungen für cholesterinsenkende Arzneimittel erfolgen bei einem Hausarzt bzw. Facharzt für Innere Medizin und Allgemeinmedizin (99,8 % des DDD-Volumens). Dabei liegt der prozentuale Anteil der verordneten DDD Ezetimib-haltiger Arzneimittel (Inegy[®], Ezetrol[®]) am DDD-Volumen aller Lipidsenker in der hausärztlichen Versorgung bei lediglich 6,69%, während er bei den Fachärzten 11,92% beträgt. Davor rangieren nur noch die Fachärzte für Physikalische und Rehabilitative Medizin mit

einem Anteil von 13,42%. Da Patienten nach einem Herzinfarkt häufiger in einer rehabilitativen Einrichtung behandelt werden, kann eine dabei erfolgte Einstellung auf Ezetimib-haltige Präparate dazu führen, dass die darauffolgende hausärztliche Versorgung vorbestimmt wird: Der Hausarzt verordnet dann weiterhin Inegy® und Ezetrol®, um die Adhärenz („Compliance“) nicht zu gefährden und Patienten nicht durch einen Wechsel der Arzneimitteltherapie zu verunsichern. Ein erklärendes Gespräch hilft aber zumeist, die Patienten auf eine Statin-Monotherapie umstellen zu können.

Verordnungen in den Altersgruppen

Lipidsenker können in jedem Lebensjahr notwendig werden. Tabelle 3.5.4 stellt die Anteile der Verordnungsvolumina für cholesterinsenkende Mittel in den verschiedenen Altersgruppen der Versicherten dar. Die meisten Verordnungen (nach DDD) entfallen auf die 70- bis 79-Jährigen (37,4% des verordneten DDD-Volumens) und auf die 60- bis 69-Jährigen (27,8%). 14,3% bzw. 14,5% der DDD werden für 50- bis 59-jährige bzw. 80- bis 89-jährige Versicherte verordnet. Die restlichen Altersgruppen kommen zusammen auf ca. 6%.

Interessant ist auch die Verteilung der Verordnungen Ezetimib-haltiger Arzneimittel (s. Tabelle 3.5.4). So bekommen vor allem die 10- bis 59-Jährigen Inegy® und Ezetrol® verordnet. In der Altersgruppe 20 bis 29 Jahre fallen 10,5% der verordneten DDD von Lipidsenkern auf diese beiden Präparate an, in der Gruppe der 10- bis 19-jährigen sogar 16%. Im Vergleich dazu sind es in der Gruppe der über 70-Jährigen lediglich 3,15%.

Wenn Lipidsenker verordnet werden, bekommen Männer häufiger Ezetimib-haltige Arzneimittel verordnet als Frauen (4,2% vs. 3,2%).

Tabelle 3.5.4 Verordnungen von Lipidsenkern für Versicherte der BARMER GEK 2011 nach Altersgruppen

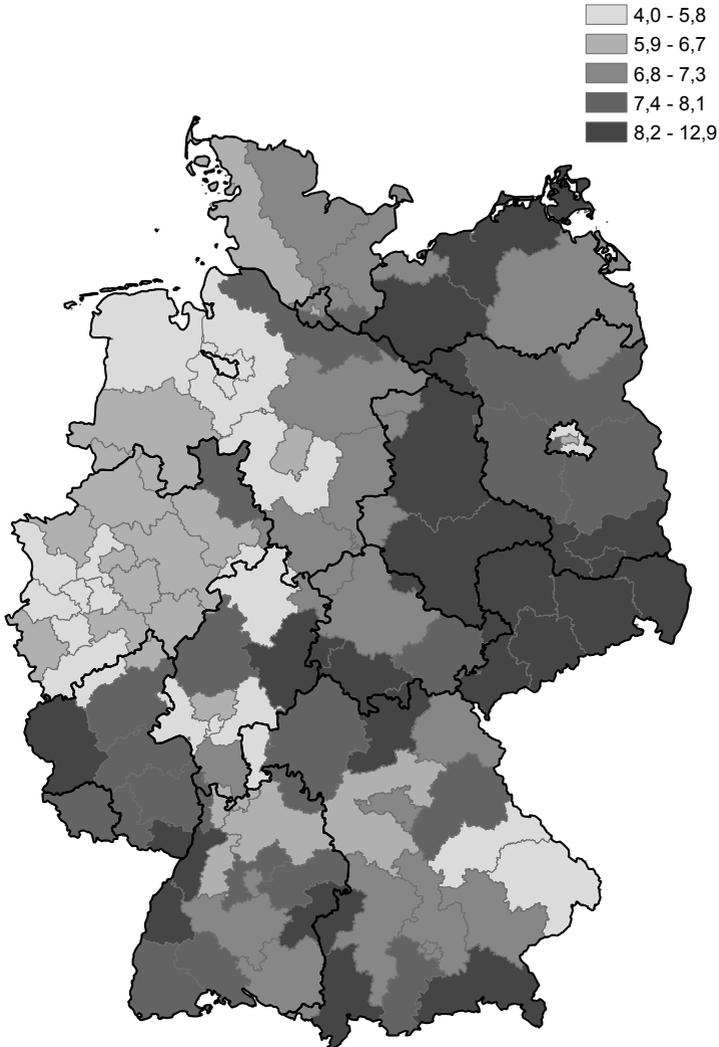
Altersgruppe in Jahren	Anzahl Versicherte mit Verordnung	verordnete Packungen 2011	verordnete DDD 2011	Anteil der Verordnungen an dem Gesamt-DDD-Volumen für Lipidsenker in %	DDD-Anteil Ezetimib-haltiger Arzneimittel an allen Lipidsenkern in %
0 - 9	29	67	2.650	0,00	0,00
10 - 19	316	749	39.690	0,02	16,07
20 - 29	1.453	3.056	235.013	0,11	10,49
30 - 39	6.262	14.232	1.200.633	0,56	8,84
40 - 49	38.877	94.971	8.573.031	3,96	9,26
50 - 59	130.320	332.372	30.967.247	14,31	8,75
60 - 69	246.442	647.342	60.141.847	27,79	7,85
70 - 79	339.590	892.621	81.003.871	37,43	6,87
80 - 89	137.667	368.291	31.419.138	14,52	3,85
90 - 99	13.183	35.506	2.818.411	1,30	1,63
> 100	73	170	14.459	0,01	0,00

Regionale Unterschiede

Abbildung 3.5.3 zeigt die regionale Häufigkeit der Verordnungen für Inegy® und Ezetrol®. Als Basis für diese Analyse wurden die zweistelligen Postleitzahlen der Versicherten benutzt. Es wurde der prozentuale Anteil des DDD-Volumens Ezetimib-haltiger Arzneimittel am Gesamt-DDD-Volumen aller Lipidsenker berechnet und dargestellt. Auffällig ist vor allem die hohe Verordnungsprävalenz in Ostdeutschland (Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen) und in einigen Grenzregionen in Süddeutschland (Bayern, Baden-Württemberg, Rheinland-Pfalz). In diesen Regionen beanspruchen Inegy® und Ezetrol® bis zu 13% des Verordnungsvolumens, während in den nordwestlichen Bundesländern (Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen) die Verordnungsprävalenz Ezetimib-haltiger Präparate unter 6% liegt. Eine gezielte Aufklärung über die

Nutzen-Schaden-Relation erscheint in den entsprechenden Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) dringend erforderlich.

Abbildung 3.5.3 Prozentualer Anteil der Verordnungsvolumina Ezetimib-haltiger Arzneimittel an dem Gesamtvolumen (DDD) der Lipidsenker nach 2-stelliger PLZ der Versicherten im Jahr 2011



Fazit

Auch zehn Jahre nach der Markteinführung von Ezetimib-haltigen Arzneimitteln ist deren Nutzen nicht ausreichend belegt. Auch das Sicherheitsprofil dieser Mittel ist nicht abschließend beurteilt, vielmehr mehren sich die Hinweise auf kardiovaskuläre und möglicherweise sogar onkologische Risiken. Die vergleichsweise auffällig teuren Präparate werden trotz dieser unklaren Evidenz weiterhin massiv verordnet. Sie gehören jedes Jahr zu den umsatzstärksten Arzneimitteln und bescheren dem Hersteller Milliardengewinne. Im Vergleich zu bewährten Wirkstoffen wie Simvastatin verursachen Inegy[®] und Ezetrol[®] bis zu 75% höhere Ausgaben in der GKV, ohne einen klaren Vorteil für die Versicherten gezeigt zu haben. Das arznei-telegramm hat mit Recht schon mehrmals dazu aufgerufen, Inegy[®] und Ezetrol[®] nicht zu verordnen, solange der Nutzen nicht belegt wird. Die Leitlinien zur Therapie von Hypercholesterinämien und KHK sollten daher überarbeitet werden, die Empfehlungen müssen dem aktuellen Stand der medizinischen Evidenz angepasst werden. Die Ärzteschaft ist aufgerufen, diesem Appell zu folgen, um eine medizinisch sinnvolle, evidenzbasierte, wirtschaftliche und vor allem sichere medikamentöse Versorgung zu gewährleisten.

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	Allgemeine Kennzahlen der BARMER GEK Arzneimitteldaten der Jahre 2010 und 2011	14
Tabelle 1.2	Versicherte nach Alter und Geschlecht und prozentualer Anteil bei der Inanspruchnahme von Arzneimitteltherapie im Jahr 2011	16
Tabelle 1.3	Kontakte der Patienten mit Rezepten (n=7.011.478) zu verschiedenen Ärzten/Arztpraxen im Jahre 2011 nach Geschlecht...18	
Tabelle 1.4	Indikationsgruppen mit auffälligen geschlechtsspezifischen Verordnungsmengen bei der BARMER GEK 2010.....	23
Tabelle 2.2.1	Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben pro DDD nach Alter und Geschlecht in 2011	44
Tabelle 2.2.2	Abgerechnete Sonder-Pharmazentralnummern der BARMER GEK im Jahr 2011	46
Tabelle 2.2.3	Marktsegmente der BARMER GEK 2011	47
Tabelle 2.2.4	Top 20 der Me-too-Präparate der BARMER GEK im Jahr 2011	49
Tabelle 2.2.5	Top 20 der Spezialpräparate der BARMER GEK im Jahr 2011	51
Tabelle 2.2.6	Anzahl verordneter Packungen nach Packungsgrößen in den Jahren 2010 und 2011 der BARMER GEK	56
Tabelle 2.2.7	Übersicht der Altersverteilungen bei der BARMER GEK und der GKV im Jahr 2011	58
Tabelle 2.2.8	Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2011	60
Tabelle 2.2.9	Markteinführung innovativer Arzneistoffe mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe.....	64
Tabelle 2.2.10	Industrieumsätze der führenden Arzneimittel in Deutschland im Jahr 2011	68
Tabelle 2.2.11	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2011 (Top 20) nach Ausgaben	71
Tabelle 2.2.12	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2011 (Top 20) nach Anzahl der Verordnungen.....	73

Tabelle 2.2.13	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2011 (Top 20) nach Anzahl der verordneten DDD	74
Tabelle 2.2.14	Zusammenfassung der Ausgabensteigerungen im Jahr 2011	75
Tabelle 2.2.15	Zusammenfassung der Ausgabenenkungen im Jahr 2011	76
Tabelle 3.1.1	Aufteilung des Antibiotikagesamtmarktes nach Fachgruppen	82
Tabelle 3.1.2	Übersicht der verordneten Packungen und jeweiliger Anteil der Fachgruppen	86
Tabelle 3.1.3	Anteile der Fachgruppen bei den verordneten Monopräparaten	87
Tabelle 3.1.4	Anteile der Fachgruppen bei den verordneten Kombinationspräparaten	87
Tabelle 3.1.5	Verordnungshäufigkeit von Antibiotika in der Zahnmedizin im internationalen Vergleich	88
Tabelle 3.1.6	Therapiekosten gängiger Antibiotika in der Zahnmedizin in den Standarddosierungen ohne Einrechnung von Rabatten oder Zuzahlungsbefreiungen	90
Tabelle 3.2.1	Industrieabsätze der führenden 20 Arzneimittel in Deutschland 2009	103
Tabelle 3.2.2	Verordnete Packungen und DDD nicht-opioider Analgetika und schwacher Opioide in 2010 und 2011	107
Tabelle 3.2.3	Verordnete Packungen und DDD nicht-steroidaler Antirheumatika in 2010 und 2011	108
Tabelle 3.3.1	Verordnungen von starken Opioiden in der BARMER GEK 2011 mit Veränderungen zum Vorjahr	123
Tabelle 3.3.2	Wer verordnet welche starken Opioide?	125
Tabelle 3.3.3	Basischarakteristika neuer Nutzer von Fentanylpflastern 2011	127
Tabelle 3.4.1	Arzneimitteltherapie-Stufenschema bei MS	133
Tabelle 3.5.1	Kosten der Lipidsenker im Vergleich	162
Tabelle 3.5.2	Verordnungen für Lipidsenker für Versicherte der BARMER GEK 2011	163

Tabelle 3.5.3	Verordnungen von Lipidsenkern für Versicherte der BARMER GEK 2011 nach Facharztgruppen	166
Tabelle 3.5.4	Verordnungen von Lipidsenkern für Versicherte der BARMER GEK 2011 nach Altersgruppen	168

5 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1.1	Verordnete DDD pro Versicherte und Ausgaben in Euro pro DDD der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht in 2011	10
Abbildung 1.2	(Selektive) Serotonin-Wiederaufnahmehemmer in Prozent nach Geschlecht und Verordnungsmenge.....	24
Abbildung 1.3	Verordnungscharakteristika für Citalopram in Prozent nach Geschlecht und Verordnungsmenge.....	25
Abbildung 1.4	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer in Prozent nach Geschlecht und Verordnungsmenge.....	25
Abbildung 1.5	Muskelrelaxans (M03BX07, Tetrazepam) in Prozent nach Geschlecht und Verordnungsmenge.....	26
Abbildung 1.6	Anxiolytika (N05BA), vor allem Benzodiazepine, in Prozent nach Geschlecht und Verordnungsmenge.....	27
Abbildung 1.7	Tranquilizer (N05CD), vor allem Benzodiazepine, in Prozent nach Geschlecht und Verordnungsmenge.....	28
Abbildung 1.8	Z-Drugs (N05CF), vor allem Zolpidem und Zopiclon, in Prozent nach Geschlecht und Verordnungsmenge.....	28
Abbildung 1.9	Prävalenz in Prozent des akuten Myokardinfarkts nach Alter und Geschlecht	29
Abbildung 1.10	Verordnungshäufigkeit von Arzneimitteln nach Geschlecht zur Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt.....	30
Abbildung 1.11	Verordnungsmengen (nach DDD) von Arzneimitteln nach Geschlecht zur Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt.....	32
Abbildung 2.1.1	Altersverteilung der BARMER GEK Population 2011 im Vergleich zur GKV Population 2011	39
Abbildung 2.2.1	Regionale Darstellung der Ausgaben in Euro pro 100 Versicherte im Jahr 2011	42
Abbildung 2.2.2	Ausgaben und DDD pro 100 Versicherte der BARMER GEK für die Jahre 2009 bis 2011.....	43
Abbildung 2.2.3	Verteilung der verordneten Packungsgrößen der BARMER GEK	56
Abbildung 2.2.4	Ausgaben der BARMER GEK pro 100 Versicherte nach Abrechnungsmonaten in Euro	59

Abbildung 2.2.5	Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2011	61
Abbildung 2.2.6	Neu eingeführte Arzneimittel der Jahre 1994 bis 2010	65
Abbildung 3.1.1	Antibiotikaverordnungen der Allgemeinmediziner/praktischen Ärzte in Prozent	83
Abbildung 3.1.2	Antibiotikaverordnungen der Fachärzte in Prozent.....	83
Abbildung 3.1.3	Antibiotikaverordnungen der Zahnärzte in Prozent.....	84
Abbildung 3.2.1	WHO-Stufenschema	99
Abbildung 3.2.2	Verordnungsprävalenzen nach Altersgruppe in Prozent.....	110
Abbildung 3.2.3	Anteile von Versicherten mit Verordnung für schwache Opioide in Verbrauchgruppen und durchschnittliche DDD-Menge	111
Abbildung 3.3.1	Verordnungsvolumen häufig eingesetzter stark wirkender Opioide zulasten der GKV in den Jahren 2001 bis 2010	115
Abbildung 3.3.2	Verordnungsvolumen (in DDD pro 100 Versicherte) starker Opioide nach Postleitregion, 2011	128
Abbildung 3.4.1	Immuntherapie der MS und Schubbehandlung mit Glucocorticoiden (GC): Verordnete Tagesdosen (DDD) im Jahr 2010 und Kosten je DDD	141
Abbildung 3.4.2	Immuntherapie der MS und Schubbehandlung mit Glucocorticoiden (GC): Anteil MS-Patienten mit Verordnung sowie mittlere Anzahl Tagesdosen (DDD) im Jahr 2010	141
Abbildung 3.4.3	Verordnete Tagesdosen (DDD) von immunmodulatorischen Arzneimitteln pro MS-Patient nach Postleitregionen im Jahr 2010	143
Abbildung 3.4.4	Immunmodulierende Therapie bei Versicherten mit Fingolimod-Verordnungen im Verlauf (1/2010 bis 12/2011).....	145
Abbildung 3.4.5	Spasmolytische Therapie bei Versicherten mit Sativex®-Verordnungen im Verlauf (1/2010 bis 12/2011).....	145
Abbildung 3.5.1	Anteil der Ausgaben der unterschiedlichen Arzneimittelgruppen an den Gesamtausgaben für Lipidsenker (in Prozent) der BARMER GEK im Jahr 2011	165

Abbildung 3.5.2	Anteil der Verordnungsvolumina der unterschiedlichen Arzneimittelgruppen an dem Gesamtvolumen für Lipidsenker (in DDD) der BARMER GEK im Jahr 2011	165
Abbildung 3.5.3	Prozentualer Anteil der Verordnungsvolumina Ezetimib-haltiger Arzneimittel an dem Gesamtvolumen (DDD) der Lipidsenker nach 2-stelliger PLZ der Versicherten im Jahr 2011	169

6 Anhangsverzeichnis

Tab. 1	Anzahl Versicherte für 2011 nach Alter (5-Jahres-Altersgruppen) und Geschlecht der BARMER GEK	178
Tab. 2	Ausgaben in Euro der BARMER GEK pro 100 Versicherte nach Abrechnungsmonaten.....	179
Tab. 3	Anzahl Großpackungen nach ATC im Jahr 2011	179
Tab. 4	Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensteigerungen in 2011 im Vergleich zu 2010 mit DDD der BARMER GEK.....	182
Tab. 5	Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensenkungen in 2011 im Vergleich zu 2010 mit DDD der BARMER GEK.....	187
Tab. 6	DDD-Klassen für SSRI.....	193
Tab. 7	DDD-Klassen für Citalopram.....	193
Tab. 8	DDD-Klassen für NSMRI	193
Tab. 9	DDD-Klassen für Benzodiazepine als Muskelrelaxans.....	193
Tab. 10	DDD-Klassen für Benzodiazepine	194
Tab. 11	DDD-Klassen für Tranquilizer	194
Tab. 12	DDD-Klassen für Z-Drugs	194
Tab. 13	Versicherte mit akutem Myocardinfarkt.....	195

Tab. 1 Anzahl Versicherte für 2011 nach Alter (5-Jahres-Altersgruppen) und Geschlecht der BAMER GEK

Alter in Jahren	Anzahl Versicherte				
	Gesamt	Männer	Anteil in %	Frauen	Anteil in %
0 bis unter 5	337.323	172.586	51,16	164.737	48,84
5 bis unter 10	355.132	182.488	51,39	172.644	48,61
10 bis unter 15	412.976	211.802	51,29	201.174	48,71
15 bis unter 20	446.505	226.961	50,83	219.544	49,17
20 bis unter 25	561.002	269.587	48,05	291.415	51,95
25 bis unter 30	548.093	257.903	47,05	290.190	52,95
30 bis unter 35	517.432	234.955	45,41	282.477	54,59
35 bis unter 40	458.178	191.524	41,80	266.654	58,20
40 bis unter 45	617.049	246.011	39,87	371.038	60,13
45 bis unter 50	742.473	290.615	39,14	451.858	60,86
50 bis unter 55	706.954	274.387	38,81	432.567	61,19
55 bis unter 60	650.095	252.659	38,86	397.436	61,14
60 bis unter 65	597.170	231.753	38,81	365.417	61,19
65 bis unter 70	530.177	200.336	37,79	329.841	62,21
70 bis unter 75	645.566	239.917	37,16	405.649	62,84
75 bis unter 80	403.256	153.554	38,08	249.702	61,92
80 bis unter 85	271.385	98.222	36,19	173.163	63,81
85 bis unter 90	183.257	48.029	26,21	135.228	73,79
90 bis unter 95	71.679	15.192	21,19	56.487	78,81
95 bis unter 100	16.592	2.842	17,13	13.750	82,87
100 und älter	2.583	342	13,24	2.241	86,76
0 bis über 100	9.074.877	3.801.665	41,89	5.273.212	58,11

Tab. 2 Ausgaben in Euro der BARMER GEK pro 100 Versicherte nach Abrechnungsmonaten

	2010	2011	Änderung [+/-] in %
Januar	3.417,00	3.538,74	+3,56
Februar	3.308,65	3.373,21	+1,95
März	3.852,21	3.732,01	-3,12
April	3.662,89	3.525,13	-3,76
Mai	3.423,99	3.788,86	+10,66
Juni	3.604,39	3.373,49	-6,41
Juli	3.746,52	3.666,81	-2,13
August	3.445,52	3.526,32	+2,35
September	3.528,92	3.575,01	+1,31
Oktober	3.664,14	3.649,18	-0,41
November	3.770,25	3.811,55	+1,10
Dezember	3.788,40	3.792,05	+0,10
Gesamt	43.212,89	43.352,36	+0,32

Tab. 3 Anzahl Großpackungen nach ATC im Jahr 2011

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Packungen von N3	Anzahl Gesamt-packungen	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
A11CC80	Colecalciferol, Kombinationen mit Natriumfluorid	132.889	135.405	98,14
C07AA07	Sotalol	65.291	66.788	97,76
C09AA01	Captopril	107.319	109.823	97,72
C09BA01	Captopril und Diuretika	56.053	57.373	97,70
C08DB01	Diltiazem	61.151	62.751	97,45
L02BA01	Tamoxifen	50.982	52.365	97,36
B01AC06	Acetylsalicylsäure	670.171	689.268	97,23
C07AB03	Atenolol	117.624	121.224	97,03
H03AA51	Levothyroxin, Kombinationen	505.851	521.553	96,99
B01AA04	Phenprocoumon	463.017	478.424	96,78
C08CA02	Felodipin	79.595	82.304	96,71
C09AA02	Enalapril	621.531	643.358	96,61
C08DA01	Verapamil	259.765	269.430	96,41
C07BB02	Metoprolol und Thiazide	111.918	116.131	96,37
C07AG02	Carvedilol	251.714	261.726	96,17
C09BA03	Lisinopril und Diuretika	139.589	145.223	96,12
C09DA03	Valsartan und Diuretika	206.253	214.659	96,08
H03AA01	Levothyroxin-Natrium	2.400.660	2.504.248	95,86

Tab. 3 Fortsetzung

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Packungen von N3	Anzahl Gesamtpackungen	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
N05AN01	Lithium	67.870	70.872	95,76
L04AX01	Azathioprin	92.861	97.075	95,66
C09BA02	Enalapril und Diuretika	165.707	173.231	95,66
C01DA14	Isosorbidmononitrat	75.703	79.223	95,56
C07BB07	Bisoprolol und Thiazide	220.074	230.608	95,43
C09DA04	Irbesartan und Diuretika	119.918	125.851	95,29
C07AB02	Metoprolol	1.964.196	2.064.118	95,16
B01AC30	Kombinationen	81.672	85.941	95,03
C10AB05	Fenofibrat	50.272	52.902	95,03
C09AA03	Lisinopril	334.802	352.787	94,90
C02AC05	Moxonidin	252.298	265.855	94,90
C01AA02	Acetyldigoxin	88.550	93.327	94,88
C10BA02	Simvastatin und Ezetimib	107.231	113.344	94,61
A05AA02	Ursodeoxycholsäure	60.153	63.662	94,49
C01DA05	Pentaerythryltetranitrat	160.543	170.548	94,13
C07AB07	Bisoprolol	1.601.079	1.705.699	93,87
C01DX12	Molsidomin	110.341	117.646	93,79
C09BA25	Ramipril und Hydrochlorothiazid	621.738	663.100	93,76
C01DA08	Isosorbiddinitrat	109.327	116.656	93,72
C09CA04	Irbesartan	80.969	86.445	93,67
C01AA04	Digitoxin	160.056	171.035	93,58
N05AH02	Clozapin	60.174	64.390	93,45
C07AA05	Propranolol	124.146	132.889	93,42
C01BC04	Flecainid	58.524	62.697	93,34
C08CA13	Lercanidipin	211.333	226.506	93,30
M04AA01	Allopurinol	650.399	698.202	93,15
C08CA01	Amlodipin	1.162.689	1.252.771	92,81
C09DA07	Telmisartan und Diuretika	101.481	109.447	92,72
C07AB12	Nebivolol	202.793	218.807	92,68
C09AA05	Ramipril	1.677.368	1.810.415	92,65
C09DA08	Olmesartan medoxomil und Diuretika	108.745	117.608	92,46
C09DA01	Losartan und Diuretika	108.865	117.782	92,43
G04CB01	Finasterid	55.736	60.392	92,29
C02CA04	Doxazosin	89.988	97.519	92,28
C09CA03	Valsartan	183.457	199.209	92,09
C09BB02	Enalapril und Lercanidipin	66.523	72.490	91,77
C09DB01	Valsartan und Amlodipin	63.823	69.573	91,74
C10AA01	Simvastatin	1.656.229	1.806.586	91,68

Tab. 3 Fortsetzung

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Packungen von N3	Anzahl Gesamtpackungen	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
C02CA06	Urapidil	55.857	60.979	91,60
C09CA08	Olmesartan medoxomil	172.866	188.988	91,47
C09DA06	Candesartan und Diuretika	220.118	240.810	91,41
B03XA01	Erythropoietin	110.767	121.192	91,40
C10AA03	Pravastatin	130.928	144.434	90,65
C10AA04	Fluvastatin	87.267	96.295	90,62
C02AC01	Clonidin	51.305	56.878	90,20
A10BH01	Sitagliptin	67.836	75.430	89,93
C08CA08	Nitrendipin	178.418	198.939	89,68
G04CA02	Tamsulosin	310.262	346.548	89,53
M03BX01	Baclofen	81.170	90.829	89,37
B01AC04	Clopidogrel	197.785	221.365	89,35
C09CA06	Candesartan	310.401	352.849	87,97
C09DX01	Valsartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid	46.952	53.583	87,62
C09XA02	Aliskiren	63.920	72.970	87,60
C09CA01	Losartan	138.519	158.964	87,14
C09DB02	Olmesartan medoxomil und Amlodipin	51.769	59.444	87,09
C09CA07	Telmisartan	89.533	102.892	87,02
N04BA11	Levodopa in Kombination mit Benserazid	148.903	171.772	86,69
M05BA04	Alendronsäure	189.415	219.319	86,37
C03AA03	Hydrochlorothiazid	446.441	518.621	86,08
C01BD01	Amiodaron	50.581	58.810	86,01
C03CA04	Torasemid	762.217	891.786	85,47
H03CA01	Iodide	55.591	65.579	84,77
R03DA04	Theophyllin	132.812	157.069	84,56
N04BC05	Pramipexol	90.322	107.655	83,90
A10BD07	Metformin und Sitagliptin	81.726	99.085	82,48
C03BA10	Xipamid	86.510	106.294	81,39

Tab. 4 Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensteigerungen in 2011 im Vergleich zu 2010 mit DDD der BARMER GEK

ATC-Code	Arzneimittel	Ausgaben 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
L04	Immunsuppressiva	318.777.569,88	40.732.055,54	+14,65	12.331.671,74	461.014,04	+3,88
L04AB04	Adalimumab	81.551.138,71	10.360.686,18	+14,55	1.283.388,98	172.295,57	+15,51
L04AA27	Fingolimod	6.437.830,36	6.437.830,36	—*	76.832,00	76.832,00	—*
L04AX04	Lenalidomid (Revlimid®)	20.427.569,55	6.047.552,24	+42,06	52.175,20	15.372,00	+41,77
L04AB01	Etanercept	63.999.749,99	4.284.612,53	+7,18	1.052.851,90	76.890,33	+7,88
L04AB06	Golimimumab (Simponi®)	9.444.208,17	3.670.336,35	+63,57	160.541,11	63.824,95	+65,99
L04AB02	Infliximab	27.022.760,32	2.182.795,57	+8,79	783.893,27	41.600,38	+5,60
L04AA23	Natalizumab	19.883.888,75	1.557.811,62	+8,50	250.585,06	21.182,12	+9,23
L04AB05	Certolizumab pegol (Cimzia®)	4.288.746,88	1.437.735,30	+50,79	78.971,04	27.142,74	+52,37
L04AC07	Tocilizumab	6.252.383,17	1.429.083,01	+29,63	100.850,00	100,00	+0,10
L04AC05	Ustekinumab (Stelara®)	4.212.846,29	1.298.284,06	+44,54	97.249,94	36.083,37	+58,99
L04AD02	Tacrolimus	20.598.873,44	773.033,87	+3,90	815.961,00	24.894,00	+3,15
L04AA25	Everolimus	3.669.723,22	723.253,48	+24,55	2.953,44	454,74	+18,20
L04AA24	Abatacept	3.029.331,75	594.234,79	+24,40	49.824,67	9.879,71	+24,73
L04AA18	Everolimus	5.235.340,83	560.528,60	+11,99	219.008,77	27.750,09	+14,51
L04AX05	Pirfenidon	231.788,30	231.788,30	—*	1.799,00	1.799,00	—*
L04AA06	Mycophenolsäure	15.178.794,61	174.792,38	+1,16	1.020.261,71	39.198,41	+4,00
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	123.727.298,44	10.010.778,62	+8,80	5.024.584,44	221.466,21	+4,61
J05AE11	Telaprevir	4.028.124,70	4.028.124,70	—*	9.268,00	9.268,00	—*
J05AR03	Tenofovir disoproxil und Emtricitabin	24.610.962,58	2.624.801,51	+11,94	893.340,00	100.890,00	+12,73
J05AE10	Darunavir	8.179.859,41	2.213.534,31	+37,10	221.800,00	55.450,00	+33,33
J05AX08	Raltegravir (Isentress®)	7.582.981,93	1.984.899,90	+35,46	253.110,00	73.800,00	+41,16

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
J05AR06	12.575.939,05	1.583.958,98	+14,41	301.740,00	40.470,00	+15,49
Emiticitabin, Tenofovir disoproxil und Efavirenz						
J05AE12	988.723,92	988.723,92	*	6.944,00	6.944,00	*
J05AX09	2.211.645,24	574.733,14	+35,11	46.365,00	13.020,00	+39,05
J05AR02	6.175.295,35	392.443,49	+6,79	253.230,00	18.510,00	+7,89
J05AG01	5.000.106,56	319.155,28	+6,82	338.301,00	19.677,00	+6,18
J05AF10	2.445.581,88	246.411,99	+11,20	142.683,00	11.145,00	+8,47
J05AH02	295.839,90	211.251,70	+249,74	39.446,00	28.246,00	+252,20
J05AE03	1.622.861,10	164.415,61	+11,27	68.855,50	7.857,50	+12,88
J05AF07	4.597.250,35	128.613,56	+2,88	261.120,00	9.630,00	+3,83
A10	220.985.650,96	9.444.987,35	+4,46	227.409.695,49	6.428.085,40	+2,91
Antidiabetika						
A10BD07	16.584.251,17	5.988.572,62	+56,52	8.481.704,00	3.115.784,00	+58,07
Metformin [®] und Sitagliptin (z.B. Velmetia [®])						
A10BD08	7.595.948,29	3.763.592,27	+98,21	3.828.735,00	1.914.270,00	+99,99
A10BH01	13.330.319,28	3.700.780,54	+38,43	6.839.826,00	1.940.512,00	+39,61
A10BX07	7.113.258,99	1.972.140,90	+38,36	1.812.017,05	517.009,27	+39,92
A10AE04	20.848.474,80	1.608.457,90	+8,36	10.485.799,83	946.831,56	+9,93
A10AB05	19.668.529,36	1.325.073,20	+7,22	11.752.593,31	822.881,24	+7,53
A10BH03	2.392.434,43	1.282.304,43	+115,51	1.266.419,00	676.375,00	+114,63
A10AB04	20.703.599,41	1.243.380,11	+6,39	12.452.481,92	783.802,17	+6,72
A10AE05	11.599.528,90	972.586,78	+9,15	5.848.318,45	529.401,62	+9,95
A10BH02	1.484.554,69	760.534,58	+105,04	712.774,00	369.113,00	+107,41
Vildagliptin (z. B. Jaltra [®])						
A10AB06	5.774.479,26	401.605,35	+7,47	3.408.446,06	240.986,36	+7,61
A10AD04	2.065.520,44	242.146,31	+13,28	1.206.557,17	139.503,72	+13,07
Insulin lispro						

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
A10BX04	2.740.083,73	176.165,90	+6,87	837.182,44	38.682,44	+4,84
S01	72.754.374,71	6.820.365,10	+10,34	94.175.228,54	1.963.584,45	+2,13
S01LA04	6.094.000,63	4.404.540,29	+260,71	135.389,97	93.889,64	+226,24
S01EE05	2.756.068,94	7.19.004,53	+35,30	2.861.950,00	752.250,00	+35,66
S01EE03	2.895.027,31	477.378,54	+19,75	3.598.320,00	609.840,00	+20,41
S01ED66	5.486.182,30	457.575,89	+9,10	5.147.195,00	313.895,00	+6,49
S01BA01	1.925.041,69	442.344,91	+29,83	2.013.300,65	98.070,20	+5,12
S01ED67	2.106.925,29	331.161,65	+18,65	2.351.275,00	386.400,00	+19,67
S01EE04	3.522.881,60	327.530,67	+10,25	3.866.000,00	400.225,00	+11,55
S01ED62	1.694.700,54	327.253,87	+23,93	1.952.880,00	390.960,00	+25,03
S01ED63	1.962.795,54	295.093,16	+17,69	2.013.725,00	316.450,00	+18,64
S01AE01	2.641.826,23	118.602,32	+4,70	3.811.700,00	157.905,00	+4,32
S01EA05	1.898.838,70	117.977,66	+6,62	2.623.850,00	223.475,00	+9,31
S01ED61	2.983.445,59	111.543,89	+3,88	2.731.825,00	119.525,00	+4,58
C09	292.494.877,15	6.582.353,39	+2,30	938.373.563,37	49.681.912,05	+5,59
C09DX01	6.471.600,20	2.889.849,24	+80,68	4.870.628,00	2.203.768,00	+82,64
C09DX03	2.062.123,09	2.062.123,09	—	1.673.336,00	1.673.336,00	*
C09XA02	8.275.358,40	1.686.960,80	+25,61	9.874.354,00	2.113.874,00	+27,24
C09DB02	6.440.944,72	1.584.921,15	+32,64	5.440.960,00	1.401.904,00	+34,71
C09CA01	7.374.249,53	1.490.841,79	+25,34	18.445.059,86	7.310.935,50	+65,66
C09DA06	25.063.304,75	980.394,32	+4,07	22.573.530,00	787.402,00	+3,61
C09CA06	32.081.696,51	932.548,31	+2,99	68.439.014,00	3.002.688,00	+4,59

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Substanz	Ausgaben 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
C09DB04	Telmisartan und Amlodipin (Twynsta [®])	934.135,35	894.220,83	+2.240,34	884.646,00	848.862,00	+2.372,18
C09DA08	Olmesartan medoxomil und Diuretika	11.946.713,25	739.653,01	+6,60	11.077.752,00	617.792,00	+5,91
C09CA03	Valsartan	17.521.205,45	686.459,08	+4,08	34.501.995,69	2.075.160,69	+6,40
C09XA52	Aliskiren und Hydrochlorothiazid	2.248.168,71	667.527,37	+42,23	1.731.632,00	521.010,00	+43,04
C09AA05	Ramipril	23.380.710,71	659.501,91	+2,90	397.671.205,12	34.930.276,07	+9,63
C09CA08	Olmesartan medoxomil	17.302.458,47	275.136,88	+1,62	19.220.635,00	319.256,00	+1,69
C09DB01	Valsartan und Amlodipin	8.170.485,13	219.288,75	+2,76	6.499.864,00	253.372,00	+4,06
C09BB02	Enalapril und Lercanidipin	4.316.139,92	209.738,52	+5,11	6.907.426,00	387.512,00	+5,94
C09DA01	Losartan und Diuretika	6.322.136,62	121.940,22	+1,97	11.082.820,00	2.716.532,00	+32,47
C09XA53	Aliskiren und Amlodipin	118.908,19	118.908,19	—	79.576,00	79.576,00	—
N03	Antiepileptika	108.236.495,30	6.302.070,83	+6,18	41.312.621,15	1.953.322,98	+4,96
N03AX16	Pregabalin	39.478.649,90	4.223.510,04	+11,98	7.966.307,84	804.896,77	+11,24
N03AX14	Levetiracetam	28.570.639,61	2.047.258,27	+7,72	5.485.488,44	836.934,64	+18,00
N03AX18	Lacosamid (Vimpat [®])	3.040.120,56	885.558,95	+41,10	391.700,76	113.149,18	+40,62
N03AX12	Gabapentin	11.212.288,79	173.267,87	+1,57	5.097.143,28	361.253,79	+7,63
N03AF04	Eslicarbazepin	727.673,69	164.232,98	+29,15	104.520,00	26.010,00	+33,13
N03AX15	Zonisamid	1.402.878,05	110.917,44	+8,59	156.621,50	15.860,25	+11,27
B03	Antianämika	46.237.347,22	4.702.297,09	+11,32	26.714.019,06	1.999.616,35	+8,09
B03XA01	Erythropoietin (z.B. Erypo [®])	17.418.632,94	1.772.731,52	+11,33	2.200.174,63	603.023,19	+37,76
B03XA03	Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta	4.697.985,55	1.177.268,05	+33,44	427.958,78	113.744,26	+36,20
B03XA02	Darbepoetin alfa	15.724.900,47	1.113.445,89	+7,62	1.329.510,38	183.912,94	+16,05
B03AC01	Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex (Ferinject [®])	1.954.043,88	624.228,85	+46,94	51.960,00	16.100,00	+44,90

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
L03	213.714.622,07	3.802.739,01	+1,81	3.994.833,49	-2.184,68	-0,05
L03AB07	89.614.836,77	3.080.637,94	+3,56	1.344.463,59	75.732,99	+5,97
L03AX13	48.510.571,35	2.237.492,21	+4,84	867.888,00	48.720,00	+5,95
L03AA13	18.898.900,11	1.332.436,40	+7,61	226.420,00	20.140,00	+9,76
A16	40.320.804,99	3.051.551,64	+8,19	116.386,54	1.715,49	+1,50
Andere Mittel für das alimentäre System und Stoffwechsel						
A16AB10	4.745.735,69	3.273.340,49	+222,31	2.755,73	1.905,28	+224,03
A16AB03	10.774.933,92	2.283.959,76	+26,90	15.449,42	2.877,08	+22,88
A16AB02	9.026.187,21	1.104.363,09	+13,94	5.046,92	533,37	+11,82
A16AX06	1.058.897,88	211.890,68	+25,02	3.248,00	672,00	+26,09
A16AX07	646.995,11	189.039,47	+41,28	3.424,32	1.028,58	+42,93
L01	139.837.476,02	3.035.056,01	+2,22	3.512.109,12	-226.531,03	-6,06
L01XE08	7.500.272,86	3.414.004,08	+83,55	53.152,97	24.854,56	+87,83
L01XE11	2.183.345,33	1.766.750,51	+424,09	14.197,50	11.512,50	+428,77
L01XE02	3.641.757,89	1.543.416,95	+73,55	31.650,00	13.530,00	+74,67
L01XE10	4.462.701,72	998.404,50	+28,82	26.925,00	5.970,00	+28,49
L01XE01	37.881.494,35	888.802,27	+2,40	268.836,00	8.124,00	+3,12
L01XE06	3.338.910,60	375.996,63	+12,69	15.360,00	1.639,00	+11,95
L01XC11	192.669,23	192.669,23	—*	185,00	185,00	—*
L01XC02	5.630.512,90	143.984,92	+2,62	42.693,75	990,63	+2,38
L01XX35	2.968.534,87	141.165,14	+4,99	131.750,00	7.200,00	+5,78
L01XX05	3.033.368,74	129.865,21	+4,47	450.956,37	20.279,71	+4,71
Gesamt (dargestellte Gruppen-Top 10)	1.577.086.516,74	94.484.254,58	+6,37	1.352.964.712,94	62.482.001,26	+4,84

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

Tab. 5 Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensenkungen in 2011 im Vergleich zu 2010 mit DDD der BARMER GEK

ATC-Code		Ausgaben 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
L02	Endokrine Therapie	79.416.534,00	-14.780.221,86	-15,69	20.381.779,41	-265.101,03	-1,28
L02BG03	Anastrozol (z.B. Arimidex®)	12.253.138,98	-13.194.124,02	-51,85	3.815.286,00	-411.156,00	-9,73
L02BG04	Letrozol	14.714.171,79	-3.710.175,68	-20,14	2.963.202,00	-101.798,00	-3,32
L02BG06	Exemestan	7.566.356,24	-1.566.838,28	-17,06	1.381.712,00	1.442,00	+0,10
L02AE01	Buserelin	3.586.842,19	-670.624,98	-15,75	595.980,19	-105.829,01	-15,08
L02BB03	Bicalutamid	5.067.758,63	-570.149,26	-10,11	1.369.450,00	48.980,00	+3,71
L02AE03	Goserelin	2.468.766,43	-297.340,86	-10,75	400.835,74	-42.816,17	-9,65
A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	102.869.416,64	-12.598.441,51	-10,91	333.360.958,90	40.412.214,53	+13,79
A02BC01	Omeprazol	43.964.985,49	-14.972.765,61	-25,40	124.568.931,00	-3.608.303,50	-2,82
A02BC04	Rabeprazol (Pariet®)	197.240,18	-1.102.287,05	-84,82	627.375,00	-1.866.053,00	-74,84
A02BC03	Lansoprazol	1.494.413,25	-696.100,48	-31,78	5.643.589,00	-382.102,00	-6,34
A02BA02	Ranitidin	3.022.116,56	-443.567,63	-12,80	8.835.087,52	-1.062.338,90	-10,73
A02BD04	Pantoprazol, Amoxicillin und Clarithromycin	1.089.768,38	-442.688,43	-28,89	68.411,00	-28.574,00	-29,46
A02AX02	Antiacida, Kombinationen mit Lokalanästhetika	463.457,80	-99.151,19	-17,62	90.208,49	-19.071,94	-17,45
A02BA03	Famotidin	204.366,49	-43.820,42	-17,66	563.000,00	-113.470,00	-16,77
N04	Antiparkinsonmittel	74.514.553,44	-8.938.376,77	-10,71	18.568.131,49	206.503,84	+1,12
N04BC05	Pramipexol	21.402.164,52	-9.233.310,90	-30,14	2.644.766,78	97.098,47	+3,81
N04BC04	Ropinirol	9.066.026,53	-883.866,46	-8,88	1.744.633,53	20.560,52	+1,19
N04BC06	Cabergolin	1.371.345,04	-405.168,65	-22,81	242.793,63	-69.810,83	-22,33
N04BX02	Entacepon	1.403.944,46	-312.119,03	-18,19	191.731,00	-43.776,00	-18,59
N04BB01	Amantadin	700.701,63	-72.327,67	-9,36	1.990.803,63	-194.723,29	-8,91
N04BC02	Pergolid	230.912,65	-66.411,74	-22,34	32.554,52	-8.834,04	-21,34

Tab. 5 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
N04BC07	878.546,51	-61.885,69	-6,58	70.502,50	-5.257,50	-6,94
N04BC03	185.767,12	-61.415,64	-24,85	31.508,39	-10.142,50	-24,35
N06	163.845.632,34	-5.108.483,49	-3,02	193.696.515,06	11.391.108,09	+6,25
N06AB10	6.730.952,24	-4.967.124,03	-42,46	5.234.344,00	-3.028.052,00	-36,65
N06AX18	606.970,83	-1.064.572,06	-63,69	313.790,00	-512.765,00	-62,04
N06BA04	9.146.626,34	-999.639,36	-9,85	6.880.621,41	-265.427,16	-3,71
N06AX16	15.002.413,49	-903.637,19	-5,68	19.203.586,71	2.967.653,80	+18,28
N06AX11	10.968.743,26	-616.031,02	-5,32	19.583.553,97	1.499.147,99	+7,93
N06DA04	8.025.170,41	-540.803,56	-6,31	1.888.365,27	-27.810,59	-1,45
N06DA02	12.851.943,82	-455.086,57	-3,42	3.446.775,04	125.393,62	+3,78
N06AB06	3.786.841,34	-378.975,50	-9,10	10.923.972,00	513.146,00	+4,93
N06AA12	3.110.174,49	-203.880,25	-6,15	6.405.828,75	-159.529,75	-2,43
N06BX03	882.949,88	-174.530,33	-16,50	1.988.202,44	-297.688,03	-13,02
N06BA09	2.761.416,43	-111.005,78	-3,86	296.156,51	-9.297,46	-3,04
N06AB05	1.923.234,49	-110.548,96	-5,44	6.784.112,49	93.826,86	+1,40
N06DP01	892.235,12	-97.493,39	-9,85	836.864,58	-86.592,03	-9,38
N06AA06	2.994.833,15	-93.784,85	-3,04	4.444.851,04	-26.683,80	-0,60
N06DX13	183.355,94	-66.761,93	-26,69	352.736,09	-121.026,50	-25,55
B02	11.760.526,78	-4.141.413,48	-26,04	412.512,61	-58.200,71	-12,36
B02BD02	1.145.219,21	-2.257.841,27	-66,35	2.577,00	-7.817,00	-75,21
B02BD13	2.448.619,66	-1.482.489,94	-37,71	4.514,50	-3.507,50	-43,72
B02BD06	1.624.135,83	-795.467,22	-32,88	485,64	-338,28	-41,06

Tab. 5 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
B02BD08	362.199,30	-227.999,28	-38,63	9,00	-10,78	-54,50
B02BD05	5.442,88	-170.938,65	-96,91	0,80	-27,30	-97,15
B02BD03	114.168,60	-88.029,06	-43,54	8,20	-9,80	-54,44
B02BD09	619,54	-80.804,35	-99,24	1,11	-162,21	-99,32
B02BC30	379.310,18	-71.841,10	-15,92	154.933,71	-37.612,18	-19,53
B02BD04	706.426,53	-60.401,95	-7,88	2.135,91	-127,42	-5,63
C10	89.722.625,16	-3.970.679,80	-4,24	216.416.091,63	9.602.334,99	+4,64
C10AA03	3.802.608,28	-846.580,17	-18,21	12.967.453,43	81.139,22	+0,63
C10AA01	43.721.397,11	-796.234,52	-1,79	166.324.955,96	11.089.278,46	+7,14
C10BA02	23.541.654,19	-670.427,84	-2,77	10.884.050,00	-259.270,00	-2,33
C10AA04	2.518.848,24	-438.751,20	-14,83	8.126.987,17	-90.843,14	-1,11
C10AX09	8.271.395,68	-381.492,71	-4,41	4.303.140,00	-178.650,00	-3,99
C10AA07	131.911,90	-336.135,50	-71,82	526.105,00	-310.125,00	-37,09
C10AA05	604.550,85	-263.733,51	-30,37	3.120.165,00	-250.975,00	-7,44
C10AD02	111.094,37	-209.291,14	-65,32	48.694,63	-91.850,50	-65,35
C10AB05	1.844.020,26	-150.785,29	-7,56	4.806.026,25	-284.838,50	-5,60
C10AA02	527.020,31	-140.779,86	-21,08	1.101.587,23	-79.377,28	-6,72
C10AB02	1.101.742,49	-95.990,77	-8,01	2.486.431,47	-157.467,33	-5,96
IM05	58.103.191,37	-3.449.039,94	-5,60	33.678.462,88	340.935,29	+1,02
IM05BA04	13.148.370,52	-1.548.730,26	-10,54	17.471.094,14	-562.719,94	-3,07

Tab. 5 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
M05BA06	12.017.458,32	-1.336.539,28	-10,01	4.361.089,80	126.864,27	+3,00
M05BB02	977.270,06	-775.824,43	-44,25	1.072.092,00	-317.688,00	-22,86
M05BA07	2.334.313,20	-703.235,22	-23,15	2.551.048,51	138.930,73	+5,76
M05BB04	1.563.763,83	-681.965,73	-30,37	1.577.432,64	-177.083,24	-10,09
M05BB03	1.567.204,32	-375.859,92	-19,34	1.590.417,00	-92.789,70	-5,51
M05BA08	17.492.486,96	-315.567,29	-1,77	1.791.384,70	-123.329,33	-6,44
M05BA03	2.910.564,63	-308.254,50	-9,58	16.076,25	-4.436,50	-21,63
M05BX03	1.985.193,86	-106.936,15	-5,11	1.180.480,00	-53.382,00	-4,33
M05BA02	361.043,08	-81.909,27	-18,49	31.331,50	-6.227,00	-16,58
M05BB01	103.401,31	-64.673,57	-38,48	114.480,00	-28.980,00	-20,20
R03	206.424.495,81	-3.097.541,01	-1,48	154.688.534,64	4.498.703,98	+3,00
R03AK61	35.620.688,24	-7.524.923,69	-17,44	15.439.500,00	384.180,00	+2,55
R03AC12	607.452,46	-1.082.245,83	-64,05	548.070,00	-417.420,00	-43,23
R03DA04	2.786.810,78	-563.911,69	-16,83	10.308.873,38	-1.733.983,73	-14,40
R03AK72	39.196.848,92	-418.578,29	-1,06	14.210.385,00	265.065,00	+1,90
R03BA02	10.859.102,69	-314.918,01	-2,82	16.177.850,26	303.231,51	+1,91
R03AK05	4.010.154,14	-257.830,17	-6,04	2.859.925,00	-163.900,00	-5,42
R03AK03	7.865.669,15	-224.593,81	-2,78	12.679.012,27	-521.273,28	-3,95

Tab. 5 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
R03CC63	1.001.060,46	-195.376,86	-16,33	339.119,24	-81.307,36	-19,34
R03BA01	3.709.982,01	-170.823,20	-4,40	4.950.256,50	74,25	0,00
R03DC03	9.570.897,00	-159.515,76	-1,64	4.565.601,20	104.246,80	+2,34
R03BB01	1.807.161,93	-68.511,09	-3,65	1.215.631,34	-45.045,75	-3,57
R03BA05	725.465,61	-55.464,41	-7,10	768.973,33	-84.263,33	-9,88
J01	97.627.388,89	-2.863.438,50	-2,85	47.507.896,53	223.880,28	+0,47
Antibiotika zur systemischen Anwendung						
J01MA02	7.570.666,81	-784.196,01	-9,39	2.497.672,40	24.192,10	+0,98
J01MA12	3.064.466,87	-761.557,43	-19,90	1.281.790,50	-42.135,50	-3,18
J01CE02	3.462.079,04	-578.652,02	-14,32	2.397.552,70	-329.363,12	-12,08
J01EE01	3.060.992,37	-488.415,76	-13,76	1.769.948,75	-231.280,00	-11,56
Trimethoprim						
J01FF01	6.688.574,04	-475.845,98	-6,64	2.609.114,51	-28.183,71	-1,07
J01CA04	8.956.350,71	-361.265,40	-3,88	9.693.444,75	-36.158,75	-0,37
J01DC04	3.826.296,39	-353.014,84	-8,45	1.522.871,24	-79.851,91	-4,98
J01FA09	3.626.577,60	-302.800,31	-7,71	2.318.416,57	-64.175,89	-2,69
J01MA01	822.960,99	-205.581,26	-19,99	275.540,50	-22.751,00	-7,63
J01FA06	3.232.704,65	-183.657,04	-5,38	1.642.038,79	-76.133,57	-4,43
J01DB05	513.963,22	-132.502,20	-20,50	156.128,00	-32.291,50	-17,14
J01CE10	613.985,41	-123.380,51	-16,73	144.890,00	-31.070,00	-17,66
Phenoxymethylpenicillin-Benzathin						
J01DD14	767.153,27	-116.249,28	-13,16	194.149,94	-26.801,46	-12,13
J01MA06	758.392,56	-104.502,55	-12,11	287.699,00	-37.836,00	-11,62
J01FA10	4.665.346,50	-102.800,99	-2,16	1.710.829,80	50.152,80	+3,02
J01DD13	2.194.884,87	-100.626,30	-4,38	519.395,00	-11.982,50	-2,25

Tab. 5 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	verordnete DDD 2011	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
J01DD08	2.889.158,84	-69.105,34	-2,34	820.019,00	-3.028,50	-0,37
J01FA01	1.489.737,42	-55.018,19	-3,56	707.015,58	-30.935,66	-4,19
G03	58.890.159,37	-2.288.693,09	-3,74	150.739.475,29	-5.136.444,16	-3,30
Sexualhormone und andere Modulatoren des Genitalsystems						
G03AA12	2.999.094,98	-683.478,64	-18,56	6.380.724,00	-1.667.484,00	-20,72
G03FA01	4.065.863,14	-346.873,73	-7,86	8.934.088,16	-747.524,12	-7,72
G03XC01	1.414.841,65	-305.550,78	-17,76	930.300,00	-146.860,00	-13,63
G03AA17	3.442.208,69	-269.244,40	-7,25	8.486.212,00	-88.984,00	-1,04
G03AA09	1.407.862,69	-251.052,28	-15,13	5.156.564,00	-900.200,00	-14,86
G03DC02	329,92	-226.345,87	-99,85	776,77	-756.544,99	-99,90
G03CA03	4.977.694,22	-209.660,88	-4,04	17.147.469,12	-439.730,56	-2,50
G03CA57	1.228.382,28	-176.864,23	-12,59	3.034.437,12	-470.520,16	-13,42
G03CX01	788.425,27	-142.384,28	-15,30	785.848,00	-113.260,00	-12,60
G03FB07	1.009.880,81	-122.706,79	-10,83	2.381.036,00	-320.740,00	-11,87
G03HB01	1.226.190,50	-114.477,24	-8,54	4.265.996,00	-344.960,00	-7,48
G03FA12	544.200,68	-99.770,49	-15,49	1.184.764,00	-206.416,00	-14,84
G03FB05	594.159,91	-97.237,09	-14,06	1.398.351,08	-232.232,59	-14,24
G03AB05	175.428,88	-85.578,51	-32,79	517.412,13	-255.752,00	-33,08
G03FB09	684.255,55	-71.956,58	-9,52	1.757.892,55	-187.179,70	-9,62
G03DA03	38,07	-67.829,15	-99,94	125,00	-209.850,00	-99,94
Hydroxyprogesteron (z.B. Proluton Depot)						
G03FA17	949.605,36	-65.221,79	-6,43	1.332.352,00	-81.144,00	-5,74
G03EA03	590.942,79	-52.219,50	-8,12	1.427.385,78	-125.622,93	-8,09
Gesamt (dargestellte Gruppen-Top 10)	943.174.523,80	-61.236.329,45	-6,10	1.169.450.358,44	61.215.935,12	+5,52

Tab. 6 DDD-Klassen für SSRI (z. B. Citalopram, Fluoxetin, Sertralin etc.)

DDD-Klasse	Männer	in %	Frauen	in %
<=30	873	2,69	1.499	4,61
31-60	1.522	4,68	2.513	7,73
61-90	247	0,76	429	1,32
91-120	1.991	6,12	3.288	10,11
121-150	658	2,02	1194	3,67
>150	6.824	20,99	11.473	35,29

Tab. 7 DDD-Klassen für Citalopram

DDD-Klasse	Männer	in %	Frauen	in %
<=30	607	3,46	1.017	5,80
31-60	1.007	5,74	1.632	9,30
61-90	146	0,83	252	1,44
91-120	1.165	6,64	1.840	10,49
121-150	389	2,22	695	3,96
>150	3.447	19,65	5.342	30,46

Tab. 8 DDD-Klassen für NSMRI

DDD-Klasse	Männer	in %	Frauen	in %
<=30	6.478	12,81	11.814	23,37
31-60	3.471	6,86	6.152	12,17
61-90	2.085	4,12	3.713	7,34
91-120	1.401	2,77	2.582	5,11
121-150	1.287	2,55	2.246	4,44
>150	3.619	7,16	5.714	11,30

Tab. 9 DDD-Klassen für Benzodiazepine als Muskelrelaxans

DDD-Klasse	Männer	in %	Frauen	in %	Summe
<=30	15.760	43,44	18.444	50,84	34.204
31-60	504	1,39	672	1,85	1.176
61-90	113	0,31	181	0,50	294
91-180	169	0,47	239	0,66	408
>180	83	0,23	112	0,31	195
Gesamt	16.629	45,84	19.648	54,16	36.277

Tab. 10 DDD-Klassen für Benzodiazepine

DDD-Klasse	Männer	in %	Frauen	in %	Summe
Bis 30	8.163	25,45	13.558	42,27	21.721
31-60	1.662	5,18	2.417	7,54	4.079
61-90	616	1,92	980	3,06	1.596
91-180	999	3,11	1.416	4,41	2.415
>180	1.014	3,16	1.251	3,90	2.265
Gesamt	12.454	38,83	19.622	61,17	32.076

Tab. 11 DDD-Klassen für Tranquilizer

DDD-Klasse	Männer	in %	Frauen	in %	Summe
Bis 30	977	19,32	1.279	25,30	2.256
31-60	424	8,39	528	10,44	952
61-90	151	2,99	184	3,64	335
91-180	236	4,67	350	6,92	586
>180	396	7,83	531	10,50	927
Gesamt	2.184	43,20	2.872	56,80	5.056

Tab. 12 DDD-Klassen für Z-Drugs

DDD-Klasse	Männer	in %	Frauen	in %	Summe
Bis 30	3.583	23,04	5.001	32,16	8.584
31-60	1.068	6,87	1.478	9,50	2.546
61-90	369	2,37	456	2,93	825
91-180	699	4,50	1.032	6,64	1.731
>180	742	4,77	1.122	7,22	1.864
Gesamt	6.461	41,55	9.089	58,45	15.550

Tab. 13 Versicherte mit akutem Myocardinfarkt

Geschlecht	Alter	Gesamt- versicherte	Anzahl Versicherte mit akutem Myocardinfarkt	Prävalenz in %
Männlich	30-39	120.964	37	0,03
Männlich	40-49	189.240	255	0,13
Männlich	50-59	141.047	428	0,30
Männlich	60-69	96.419	463	0,48
Männlich	70-79	54.724	403	0,74
Männlich	80+	14.692	183	1,25
Gesamt		617.086	1.769	0,29
Weiblich	30-39	112.480	6	0,01
Weiblich	40-49	166.729	47	0,03
Weiblich	50-59	113.994	94	0,08
Weiblich	60-69	67.575	96	0,14
Weiblich	70-79	39.657	149	0,38
Weiblich	80+	16.267	138	0,85
Gesamt		516.702	530	0,10

7 Literaturverzeichnis

- ABDA – Bundesverband deutscher Apothekerverbände (2012). Umsatzstruktur in den Apotheken. <http://www.abda.de/zdf.html> (letzter Zugriff: 29.05.2012).
- aerzteblatt.de (2007). Medikamentenmissbrauch steigt stetig. <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/30474> (letzter Zugriff: 24.05.2012).
- Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M (2012). A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 26(1): 50-60.
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2007). Tumorschmerzen. *Arzneiverordnung in der Praxis*. 34 (Sonderheft 1, Therapieempfehlungen), Januar 2007.
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2009). *Arzneiverordnungen*. Neu-Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH.
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2010). Lebensbedrohliche hypotensive Reaktionen nach Metamizol (UAW – Aus Fehlern lernen). <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2009/20090424.html> (letzter Zugriff: 24.05.2012).
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2011a). „Aus der UAW-Datenbank“. Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht. *Deutsches Ärzteblatt* 108(33): A1758-59.
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2011b). Neue Arzneimittel: Famprya(R) (Fampridin). <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-INN/2011032-Famprya.pdf> (letzter Zugriff: 25.05.2012).
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012). Die unkritische Anwendung von Fentanylplaster erhöht das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. *Deutsches Ärzteblatt* 109(14): A724-5.
- Al-Haroni M (2008). Bacterial resistance and the dental professional's role to halt the problem. *J Dent* 36(2): 95-103.
- Al-Haroni M, Skaug N (2007). Incidence of antibiotic prescribing in dental practice in Norway and its contribution to national consumption. *J Antimicrob Chemother* 59(6): 1161-1166.
- Al-Nawas B (2002). Einsatz von Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis. Stellungnahme der DGZMK. *DZZ* 57 (8): 451-454.

- Al-Nawas B (2009). Antiinfektiöse Prophylaxe und Therapie in der Implantologie (Teil 1). ZZI 25(3): 270-277.
- Al-Nawas B (2010). Antiinfektiöse Prophylaxe und Therapie in der Zahnmedizin. Wissen kompakt 4(3): 3-12.
- Al-Nawas B, Ziegler A (2009). Antibiotika in der Zahnmedizin. Quintessenz 60(12): 1425-1437.
- Andersson PB, Goodkin DE (1998). Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. Journal of the neurological sciences 160(1): 16-25.
- apotheker adhoc (2011). Großhändler scheuen Sativex. <http://www.apotheker-adhoc.de/nachrichten/apothekenpraxis/grosshaendler-scheuen-sativex> (letzter Zugriff: 24.04.2011).
- a-t – arznei-telegramm (2002). Colesterinsenker Ezetimib (EZETROL). a-t 33: 110-1.
- a-t – arznei-telegramm (2005a). Medikamentöse Therapie von Tumorschmerzen (I). a-t 36: 19-22.
- a-t – arznei-telegramm (2005b). Hepatitis, Rhabdomyolyse u.a. unter Lipidsenker Ezetimib (EZETROL). a-t 36: 23.
- a-t – arznei-telegramm (2006). Oxycodon-Naloxon-Kombination. Targin: Erst zulassen, dann prüfen? a-t 37(12): 119-120.
- a-t – arznei-telegramm (2007). Arzneimittelkursbuch 2007/2008. Berlin: A.V.I. Arzneimittel-Verlags-GmbH.
- a-t – arznei-telegramm (2008a). Keine Ausweitung der Statinindikation: JUPITER-Studie mit Rosuvastatin. a-t 39: 119-21.
- a-t – arznei-telegramm (2008b). Nicht verordnen: Ezetimib (EZETROL U.A.) nach wie vor ohne Nutzenbelege. a-t 39: 19-21.
- a-t – arznei-telegramm (2009). Me-too Rosuvastatin (CRESTOR). a-t 40: 17-8.
- a-t – arznei-telegramm (2010). Neu auf dem Markt: Opioidanalgetikum Tapentadol (Palexia retard). a-t 41(10): 103-4.
- a-t – arznei-telegramm (2011). Cannabinoid Sativex® bei Spastik aufgrund von Multipler Sklerose. arznei-telegramm 42(7): 57-59.
- BÄK – Bundesärztekammer (2011). Ärztinnen und Ärzte nach Bezeichnungen und ärztlichen Tätigkeitsbereichen am 31.12.2010. <http://www.bundesaeztekammer.de/specialdownloads/Stat10Tab03.pdf> (letzter Zugriff: 20.05.2012).

- BAK – Bundesapothekerkammer (2011). Medikamente: Abhängigkeit und Missbrauch. http://www.abda.de/fileadmin/assets/Pressetermine/2011/Symposium_Medikamentenmissbrauch/Suchtleitfaden_2011_final.pdf (letzter Zugriff: 25.05.2012).
- Balogh A (2010). Behandlung von Schmerzen im Orofazialbereich. In: Balogh A, Haen E (Hrsg.). *Klinische Pharmakologie in der zahnärztlichen Praxis*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: 55-82.
- Balogh A, Haen E (Hrsg.) (2010). *Klinische Pharmakologie in der zahnärztlichen Praxis*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2009). Metamizol (Novalgin, Berlosin, Novaminsulfon, etc.): BfArM weist auf richtige Indikationsstellung und Beachtung von Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen hin. <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2009/metamizol.html> (letzter Zugriff: 21.05.2012).
- Biomarkers Definitions Working Group (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69(3): 89-95.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, Lee S, Plavina T, Scanlon JV, Sandrock A, Bozic C (2012). Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 366(20): 1870-80.
- Böger RH, Schmidt G (2009). Antirheumatika und Antiphlogistika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2009*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Böger RH, Schmidt G (2011). Analgetika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Bopp A, Herbst V (2008). *Handbuch Medikamente*. Berlin: Stiftung Warentest.
- Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E (1999). Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: a randomized double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther* 66(6): 625-635.
- Brinker A, Bonnel RA, Beitz J (2002). Abuse, Dependence, or Withdrawal Associated With Tramadol. *Am J Psychiatry* 159(5): 881.
- Bronder E, Klimpel A, Pommer W, Molzahn M (1990). Daten zum chronischen Schmerzmittelgebrauch. *Soz Praeventivmed* 35: 147-151.
- Brune K (2001). Antipyretische Analgetika. In: Brune K, Beyer A, Schäfer M (Hrsg.). *Schmerz: Pathophysiologie – Pharmakologie – Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer: 46-65.

- BtMVV – Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (2011). Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln. Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung vom 20. Januar 1998 (BGBl. I S. 74, 80), durch Artikel 2 der Verordnung vom 11. Mai 2011 (BGBl. I S. 821). http://www.gesetze-im-internet.de/btmvv_1998/BJNR008000998.html (letzter Zugriff: 13.05.2012).
- Bundesärztekammer (2012). Stellungnahme der Bundesärztekammer zu dem Referentenentwurf einer Sechszwanzigsten Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften (26. BtMÄndV, Stand: 24.02.2012). <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/index.html> (letzter Zugriff: 29.05.2012).
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM (1989). Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 2(8666): 757-61.
- Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J (2009). Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD006921.
- Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J, Kelly MJ, Mölsted S, Godycki-Cwirko M, Almirall J, Torres A, Gillespie D, Rautakorpi U, Coenen S, Goossens H (2009). Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ* 338: b2242.
- Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, Pitt B, Bruschke AV, Hoen H, Furberg CD, Mancini GB (1995). Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation* 92(9): 2419-25.
- BZÄK – Bundeszahnärztekammer (2011). Anzahl der Mitglieder nach Kammern, beruflicher Stellung und Geschlecht. <http://www.bzaek.de/wir-ueber-uns/daten-und-zahlen/mitgliederstatistik/berufliche-stellung.html> (letzter Zugriff: 20.05.2012).
- Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A (2011). Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD003448.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G; European Palliative Care Research Collaborative (EP CRC); European Association for Palliative Care (EAPC) (2012). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 13(2): e58-68.

- Casetta I, Iuliano G, Filippini G (2009). Azathioprine for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(2): 131-2.
- Chong MS, Hester J (2007). Diabetic painful neuropathy. Current and future treatment options. *Drugs* 67(4): 569-585.
- Coca V, Nink K (2011). Arzneiverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Heidelberg, Berlin. Springer.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L, TRANSFORMS Study Group (2010). Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362(5): 402-15.
- Confavreux C, Vukusic S (2006). The natural history of multiple sclerosis. *La Revue du praticien* 56(12): 1313.
- Cumming RG, Le Couteur DG (2003). Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 7(11): 825-837.
- Czock D, Häußler U, Aymanns C, Keller F (2005). Nephrotoxische Arzneimittel. *Dtsch Med Wschr* 130(45): 2579-2584.
- Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ (2009). Single dose ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 8(3): CD001548.
- Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. (2012). Wissen was zählt – Für Herz und Gefäße. http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=22&Itemid=51#1_3 (letzter Zugriff: 01.05.2012).
- Deutscher Bundestag (2011). Drucksache 17/6418. Kleine Anfrage der Abgeordneten Birgitt Bender, Dr. Harald Terpe, Elisabeth Scharfenberg, Maria Klein-Schmeink, Katrin Göring-Eckardt, Sven-Christian Kindler, Brigitte Pothmer, Monika Lazar und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN. Angemessene Berücksichtigung von Frauen bei klinischen Arzneimittelprüfungen. 17. Wahlperiode, 04. 07. 2011. <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/17/064/1706418.pdf> (letzter Zugriff 30.05.2012).
- DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012). DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. <http://www.dgn.org/-leitlinien-online/2026-neu-diagnostik-und-therapie-der-multiplen-sklerose.html> (letzter Zugriff: 19.04.12).
- DGSS – Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes; gemeinsam mit 14 wissenschaftlichen Fachgesellschaften und der Deutschen Schmerzhilfe (Patientenverband) (2009). Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 041/003. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/041-003.html> (letzter Zugriff: 13.05.2012).

- Diener HC, Schneider R, Aicher B (2008). Pro-Kopf-Verbrauch von Schmerzmitteln: Eine Erhebung in neun Ländern über 20 Jahre (1985-2005). *Pharm Ztg* 37(8): 72-79.
- DIMDI (Hrsg.) (2010). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011. <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/vorgaenger/version2011/> (letzter Zugriff: 29.05.2012).
- DTB (2012). Fingolimod for multiple sclerosis. *Drug and Therapeutics Bulletin* 50: 18-20.
- Eichler HG, Bloechl-Daum B, Abadie E, Barnett D, König F, Pearson S (2010). Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nat Rev Drug Discov* 9(4): 277-291.
- Eichler HG, Pignatti F, Flamion B, Leufkens H, Breckenridge A (2008). Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov*, 7(10): 818-26.
- Elseviers MM, DeBroe ME (1999). Analgesic nephropathy: is it caused by multi-analgesic abuse or single substance abuse? *Drug Safety* 20(1): 15-24.
- Ensink FBM (2001). Das Projekt SUPPORT – eine Möglichkeit zur Optimierung der palliativ-medizinischen Versorgung als ethisch zu präferierende Alternative zur aktiven Sterbehilfe. Vortrag. <http://www.user.gwdg.de/~pctgoe/Seiten/Publication/SUPPORTethics.pdf> (letzter Zugriff: 18.10.2009).
- Epstein JB, Chong S, Le ND (2000). A survey of antibiotic use in dentistry. *JAMA* 131(11): 1600-9.
- 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.
- Fachinformation Durogesic® SMAT (2011). Stand: April 2011.
- Fachinformation TARGIN® (2011). Stand: August 2011.
- Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckmann P, Sorensen PS, Maas-Enriquez M, Sommerauer B, Hanna K (2008). Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 71(4): 265-71.
- Felleiter P, Gustorff B, Lierz P, Hornykewycz S, Kress HG (2005). Einsatz der WHO-Leitlinien für die Tumorschmerztherapie vor Zuweisung in eine Schmerzambulanz. *Schmerz* 19(4): 265-271.

- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH (2003). Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 163(22): 2716-24.
- Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS (2010). The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 150(3): 573-581.
- 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.
- Fleming TR (2008). Identifying and addressing safety signals in clinical trials. *N Engl J Med* 359(13): 1400-2.
- Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, Luzzio C, Myers L, Panitch H, Preiningerova J, Pruitt A, Rose J, Rus H, Wolinsky J (2010). Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler* 16(3): 342-50.
- Franke A, Elsesser K, Sitzler F, Algermissen G, Kötter S (1998). Gesundheit und Abhängigkeit bei Frauen: Eine salutogenetische Verlaufsstudie. Cloppenburg: Runge.
- Franzosi MG, Brunetti M, Marchioli R, Marfisi RM, Tognoni G, Valagussa F (2001). GISSI-Prevenzione Investigators. Cost-effectiveness analysis of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) after myocardial infarction: results from Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-Prevenzione Trial. *Pharmacoeconomics* 19(4): 411-20.
- Freynhagen R, Zenz M, Strumpf M (1994). WHO Stufe II – Klinische Realität oder didaktisches Instrument? *Schmerz* 8(4): 210-215.
- Frießem C, Willweber-Strumpf A, Zenz MW (2009). Chronic pain in primary care. German figures from 1991 and 2006. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/299> (letzter Zugriff: 19.10.2009).
- Garbe E, Jobski K, Schmid U (2012). Utilisation of transdermal fentanyl in Germany from 2004 to 2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 21(2): 191-8.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012a). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fingolimod. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/15/> (letzter Zugriff: 24.05.2012).
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012b). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/Verfo_2012-01-19.pdf (letzter Zugriff: 19.05.2012).

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012c). Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie. <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/16/> (letzter Zugriff: 01.05.2012).
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012d). Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses. Anlage IV – Therapiehinweise zu ausgewählten Wirkstoffen: Ezetimib. <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/10/> (letzter Zugriff: 01.05.2012).
- GERMAP (2008). Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_Presselothek/Germap_2008.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (letzter Zugriff: 22.05.2012).
- GERMAP (2010). Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_Presselothek/Germap_2010.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (letzter Zugriff: 22.05.2012).
- Glaeske G (2002). Geschlechtsspezifische Inanspruchnahme des Versorgungssystems. In: Hurrelmann K, Kolip P (Hrsg.). *Geschlecht, Gesundheit und Krankheit. Männer und Frauen im Vergleich*. Bern: Hans Huber.
- Glaeske G (2008). Mehr Sicherheit und Gerechtigkeit bei Behandlungsentscheidungen. Kosten-Nutzen-Analysen im Gesundheitswesen unter besonderer Berücksichtigung der Onkologie. *Der Onkologe* 14(7): 660-668.
- Glaeske G (2010a). Kosten senken an oder mit Arzneimitteln. *Internist* 51(8): 1057-1063.
- Glaeske G (2010b). Prävention mit Arzneimitteln. Medikamentöse Behandlung zur Verhütung von Krankheiten? In: Gerlinger T, Kümpers S, Lenhardt U, Wright MT (Hrsg.). *Politik für Gesundheit: Fest- und Streitschriften zum 65. Geburtstag von Rolf Rosenbrock*.
- Glaeske G (2011a). Psychotrope und andere Arzneimittel mit Abgängigkeitspotenzial. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) (Hrsg.). *Jahrbuch Sucht 2011*. Geesthacht: Neuland.
- Glaeske G (2011b). Die Entwicklung der Arzneimittelausgaben im deutschen Gesundheitssystem. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Hrsg.) *Interessenkonflikte in der Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Glaeske G, Janhsen K (2004). *GEK-Arzneimittel-Report 2004*. St. Augustin: Asgard.

- Glaeske G, Rehrmann M, Höfel F (2010). Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie. Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Experten: Prof. Dr. Klaus Höffken, Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Prof. Dr. Matthias Schrappe, Prof. Dr. Lothar Weißbach und Prof. Dr. Eberhard Wille. <http://www.zes.uni-bremen.de/ccm/profiles/glaeske/gutachten/> (letzter Zugriff 30.05.2012).
- Glaeske G, Schickanz C (Hrsg.) (2011). BARMER GEK Arzneimittelreport 2011. St. Augustin: Asgard.
- Gorenoi V, Schönermark MP, Hagen A (2009). Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen, Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA). https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-display;jsessionid=A76A875E72710BB19E9CFF8C62B055C1.farina#__DEFANCHOR__ (letzter Zugriff: 01.05.2012).
- Grond S, Radbruch L (1998). Schwach wirksame Opioide. Metaanalyse zur Therapie chronischer Schmerzen. Schmerz 12(2): 142-155.
- Haen E (2007). Klinische Pharmakologie der Analgetika. Der Orthopäde 36: 17-22.
- Halling F (2008). Zahnärztliche Pharmakologie. Balingen: Spitta.
- Halling F (2010). Zahnärztliche Antibiotikaverordnungen – Zwischen Anspruch und Wirklichkeit. Zahnärztl Mitt 100(9): 50-55.
- Halling F (2011). Aktuelle Analyse zahnärztlicher Analgetikaverordnungen. ZWR 120(5): 216-227.
- Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, Mercadante S, Meynadier J, Poulain P, Ripamonti C, Radbruch L, Casas JR, Sawe J, Twycross RG, Ventafridda V; Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care (2001). Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 84(5): 587-93.
- Häussler B, Höer A, Hempel E (2011). Arzneimittel-Atlas 2011. München: Urban und Vogel.
- Havla J, Kumpfel T, Hohlfeld R (2012). Aktuelle Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Dtsch Med Wochenschr 137(17): 894-9.
- Hayward RA, Krumholz HM, Zulman DM, Timbie JW, Vijan S (2010). Optimizing statin treatment for primary prevention of coronary artery disease. Ann Intern Med 152(2): 69-77.
- Heart Protection Study Collaborative Group (2002). Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 360(9326): 7-22.

- Hedenmalm K, Spigset O (2002). Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 58(4): 265-74.
- Heesen C, Solari A, Giordano A, Kasper J, Kopke S (2011). Decisions on multiple sclerosis immunotherapy: new treatment complexities urge patient engagement. *J Neuro Sci* 306(1-2): 192-7.
- Henze T, Rieckmann P, Toyka KV (2006). Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *European neurology* 56(2): 78-105.
- Herings RM, Stricker BH, de Boer A, Bakker A, Sturmans F (1995). Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med* 155(16): 1801-1807.
- Herzog F (2011). Korruption im Gesundheitswesen. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Hrsg.) *Interessenkonflikte in der Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Hippisley-Cox J, Pringle M, Crown N, Meal A, Wynn A (2001). Sex inequalities in ischaemic heart disease in general practice: cross sectional survey. *BMJ* 322(7290): 1-5.
- Hoffmann F, Glaeske G (2006). Neugebrauch von Benzodiazepinen und das Risiko proximaler Femurfrakturen. Eine Case-crossover Studie. *Z Gerontol Geriat* 39(2): 143-148.
- Hoffmann F, Glaeske G, Scharffetter W (2006). Zunehmender Hypnotikagebrauch auf Privatrezepten in Deutschland. *Sucht* 52(6): 360-366. 2.
- Hoffmann F, Hies M, Glaeske G (2010). Regional variations of private prescriptions for non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone in Germany. *Pharmepidemiol Drug Saf* 19(10): 1071-1077.
- Hoffmann F, Scharffetter W, Glaeske G (2009). Verbrauch von Zolpidem und Zopiclon auf Privatrezepten zwischen 1993 und 2007. *Nervenarzt* 80: 578-83.
- Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA (2010). Potentiell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztebl Int* 107(31-32): 543-551.
- Hooper L, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Ness A, Capps N, Davey Smith G, Riemersma R, Ebrahim S (2009). Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD003177.
- IASP – International Association for the Study of Pain (2009). IASP Pain Terminology. http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=1728#Pain (letzter Zugriff: 29.05.2012).

- IGES (2011). Versorgungsatlas Schmerz. Weilerswist: Velbrück Wissenschaft.
- IMS Health (Institut für medizinische Statistik) (2009). Der pharmazeutische Markt 2009. Frankfurt a. M.
- INSIGHT Health (2009). Markttrends. BTM-Analgetika im Lichte von Kostenträgern und Rabattverträgen. http://www.insight-health.de/upload/Markttrends_20090302.pdf (letzter Zugriff: 17.05.2012).
- INSIGHT Health (2011). Auffälligkeiten beim Einsatz von Lipidsenkern bei den Kassen. http://www.insight-health.de/upload/IH-Lipidsenker_MVF-05-2011.pdf (letzter Zugriff: 01.05.2012).
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2005). Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin. https://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Nutzenbewertung_der_Statine_unter_besonderer_Beruecksichtigung_von_Atorvastatin_.pdf (letzter Zugriff: 01.05.2012).
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012). Fampridin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). <https://www.iqwig.de/a12-06-fampridin-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb.986.html?tid=2153> (letzter Zugriff: 24.05.2012).
- Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A; National Opioid Use Guideline Group (2011). Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. *Can Fam Physician* 57(11): 1257-66.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2006). Wirkstoff aktuell. Quetiapin (Seroquel). Ausgabe 05/2006.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2007). Wirkstoff aktuell. Pregabalin (Lyrica). Ausgabe 02/2007.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators (2008). Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 358 (14): 1431-1443.
- Knoll-Köhler E (1983). Nebenwirkungen von Lokalanästhetika und Analgetika. *Zahnärztl Mitt* 74(19): 2086-2096.
- Koch M, Müller-Schwefe GHH, Treede RD, Zenz M (2008). Schmerz. In: Koch M, Vogel HR (Hrsg.). *Weißbuch Schmerz. Eine Bestandaufnahme der Versorgungssituation von Patienten mit chronischem Schmerz in Deutschland*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- 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.
- Köpke S, Kasper J, Mühlhauser I, Nübling M, Heesen C (2009). Patient education program to enhance decision autonomy in multiple sclerosis relapse management: a randomized-controlled trial. *Mult Scler* 15(1): 96-104.
- Kreisler M, d'Hoedt B (2005). Perioperative Medikation bei operativen Weisheitszahnentfernungen. Teil 1: Allgemeine Aspekte und Analgetika. *ZMK* 114(9): 395-403.
- KV RLP – Kassenärztliche Vereinigung Rheinland Pfalz (2009). Verordnungsfähigkeit von Metamizol. <http://www.kv-rlp.de/thema/news-aktuelles/news-aktuelles-details/article/verordnungsfahigkeit-von-metamizol.html> (letzter Zugriff: 23.5.2012).
- Landersdorfer CB, Kinzig M, Bulitta JB, Hennig FF, Holzgrave U, Sörgel F, Gusinde J (2009). Penetration of amoxicillin and clavulanic acid evaluated by population pharmacokinetics and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 53(6): 2569-2578.
- Lang E, Eisele R, Jankowsky H, Kastner S, Liebig K, Martus P, Neundörfer B (2000). Ergebnisqualität in der ambulanten Versorgung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. *Schmerz* 14(3): 146-159.
- Langbein K, Martin HP, Weiss H (2005). *Bittere Pillen. Nutzen und Risiken der Arzneimittel.* Köln: Kiepenhauer & Witsch.
- Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL (2010). Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* (7): CD007570.
- Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME (1999). Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 47(1): 30-39.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373(9657): 31-41.
- Lexchin J (1997). What information do physicians receive from pharmaceutical representatives? *Can Fam Physician* 43: 941-945.
- Librach SL, Bouvette M, De Angelis C, Farley J, Oneschuk D, Pereira JL, Syme A; Canadian Consensus Development Group for Constipation in Patients with Advanced Progressive Illness (2010). Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness. *J Pain Symptom Manage* 40(5): 761-73.

- Lieb K, Brandtönes S (2010). Eine Befragung niedergelassener Fachärzte zum Umgang mit Vertreterbesuchen der Pharmazeutischen Industrie. *Dtsch Arztebl, Int* 107(22): 392-398.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353(12): 1209-23.
- Loeschke K (1999). Antibiotika-assoziierte Kolitis. *Dtsch Ärztebl* 96 (39): A 2439-2442.
- Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hörmann A, Kuch B, Gostomzyk J, Koenig W (2002). Geschlechtsspezifische Trends von plötzlichem Herztod und akutem Herzinfarkt. Ergebnisse des bevölkerungsbasierten KORA/MONICA-Augsburg Herzinfarkt-Registers 1985–1998. *Dtsch Med Wochenschr* 127(44): 2311-6.
- Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, Bond S, Kremers W, Nichols T, Krain B, Reimer K (2009). Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 10(4): 531-43.
- Löwenstein O, Leyendecker P, Lux EA, Blagden M, Simpson KH, Hopp M, Bosse B, Reimer K (2010). Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials. *BMC Clin Pharmacol* 10:12.
- Ludwig WD (2009). Kostenzuwächse bei neuen Wirkstoffen am Beispiel der Onkologie: Welche Ergebnisse benötigen wir zu patientenrelevanten Endpunkten aus klinischen Studien? *Gesundheitsökonomie Report* 1(1): 37-42.
- Madhusoodanan S, Bogunovic OJ (2004). Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf* 3(5): 485-493.
- Mainjot A, D'Hoore W, Vanheusden A, van Nieuwenhuysen JP (2009). Antibiotic prescribing in dental practice in Belgium. *Int Endod J* 42(12): 1112-1117.
- Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, Porzio G, Marchetti P, Varrassi G (2004). Use of Strong Opioids in Advanced Cancer Pain: A Randomized Trial. *Journal of Pain and Symptom Management* 27(5): 409-416.
- Marriott JJ, O'Connor PW (2010). Lessons learned from long-term multiple sclerosis treatment trials. *Mult Scler* 16(9): 1028-30.

- Mäurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A, Knorn P, Landefeld H, Niemczyk G, Schicklmaier P, Wernsdorfer C, Windhagen S, Albrecht H, Schwab S (2011). Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. *Eur J Neurol* 18(8): 1036-45.
- Melander A, Lindberg G, Nilsson JL (2007). Can drug treatment prevent disease in common practice? *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 101(5): 326-32.
- Mende A (2011). Bessere Versorgung, niedrigere Kosten. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=40028> (letzter Zugriff: 24.05.2012).
- Mercadante S, Ferrera P, Adile C (2011). High doses of oxycodone-naloxone combination may provide poor analgesia. *Support Care Cancer* 19(9): 1471-2.
- Merker M, Dinges G, Koch T, Kranke P, Morin AM (2012). Unerwünschte Nebenwirkungen von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon. Eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Vergleichsstudien. *Schmerz* 26(1): 16-26.
- Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S (2001). Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: A longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 93(3): 247-257.
- Mickel AK, Wright AP, Chogle S, Jones JJ, Kantorovich I, Curd F (2006). An analysis of current analgesic preferences for endodontic pain management. *J Endod* 32(12): 1146 -1154.
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BMJ (2008). Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 7(10): 903-14.
- Moore PA, Nahouraii HS, Zovko JG, Wisniewski SR (2006). Dental therapeutic practice patterns in the U.S. Anesthesia and sedation. *General Dentistry* 54(2): 92-98.
- Mort JR, Aparasu RR (2002). Prescribing of psychotropics in the elderly: why is it so often inappropriate? *CNS Drugs* 16(2): 99-109.
- Mowry EM, James JA, Krupp LB, Waubant E (2011). Vitamin D status and antibody levels to common viruses in pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler* 17(6): 666-71.
- MSD SHARP & DOHME GmbH (2012). Fachinformation Inegy®. <http://www.inegy.de/secure/downloads/inegy.pdf> (letzter Zugriff: 01.05.2012).

- National Heart Lung and Blood Institute (2003). National Cholesterol Education Program. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf> (letzter Zugriff: 01.05.2012).
- Neumann J (2009). Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen: Von Metamizol abraten. <http://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/63148/Pain-Therapy-in-Children-and-Adolescents-Advise-Against-Metamizole>. Dtsch Arztebl Int 106(4): 55.
- Nkenke E (2008). Systemische Antibiotikaprophylaxe bei Patienten ohne Systemerkrankungen zur Vermeidung postoperativer Wundinfektionen. DZZ 63(2): 102-109.
- Novartis Pharma (2012). Positionspapier zur IQWiG-Nutzenbewertung von Fingolimod. Pers. Mitt. vom 03.03.2012.
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol 18(9): 1122-31.
- O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung H, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Cook S, Goodin D, Hartung H, Kappos L, Jeffery D, Comi G (2009). 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol 8 (10): 889-97.
- Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, Manger C, V, McBoyle D, Herlitz J, Hjalmarson A, Sonneck EH (1992). Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. Eur Heart J 13(1): 28-32.
- Pallasch TJ (2003). Antibiotic resistance. Dent Clin NorthAm 47(4): 623-639.
- Palmer H, Graham G, Williams K, Day R (2010). A risk-benefit assessment of paracetamol (acetaminophen) combined with caffeine. Pain Medicine 11(6): 951-965.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J (2005). Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 294(19): 2437-45.
- Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R (2008). Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med 359(13): 1357-66.

- Pfaff H, Abholz H, Glaeske G, Icks A, Klinkhammer-Schalke M, Nellesen-Martens G, Neugebauer EAM, Ohmann C, Schrappe M, Selbmann HK, Stemmer R für den Vorstand des Deutschen Netzwerkes Versorgungsforschung (2011). Versorgungsforschung: unverzichtbar bei Allokationsentscheidungen – eine Stellungnahme. *Dtsch med Wochenschr* 136(48): 2496-2500.
- Pflughaupt M, Scharnagel R, Gossrau G, Kaiser U, Koch T, Sabatowski R (2010). Befragung schmerztherapeutisch interessierter Ärzte zum Umgang mit Opioiden. *Schmerz* 24(3): 267-75.
- Piribauer M, Kloke M (2008). Therapie tumorbedingter Schmerzen. *Der Mediziner* 7-8: 22-26.
- Planas ME, Gay-Escoda C, Bagán JV, Santamaría J, Peñarrocha M, Donado M, Puerta JL, García-Magaz I, Ruíz J, Ortiz P (1998). Oral metamizol (1 g and 2 g) versus ibuprofen and placebo in the treatment of lower third molar surgery pain: randomised double-blind multi-centre study. Cooperative Study Group. *Eur J Clin Pharmacol* 53(6): 405-409.
- Poveda Roda R, Bagan JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell Pastor E (2007). Antibiotic use in dental practice: a review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 12(3): E186-E192.
- Radbruch L, Nauck F (2002). Morphin und andere Opiode in der Tumorschmerztherapie. Die Empfehlungen der EAPC. *Schmerz* 16(3): 186-193.
- Ray WA, Griffin MR, Downey W (1989). Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA* 262(23): 3303-3307.
- Rechmann P, Uphoff J, Straßburg M (1988). Untersuchungen über Verordnungsgewohnheiten von Analgetika in der zahnärztlichen Praxis und über die Selbstmedikation zahnärztlicher Patienten. *DZZ* 43(5): 349-352.
- Reinecke H, Sorgatz H (2009). S3-Leitlinie LONTS. Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen. *Schmerz* 23(5): 440-447.
- Ridker PM; JUPITER Study Group (2003). Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 108(19): 2292-7.
- RKI – Robert Koch-Institut (2006). Gesundheit in Deutschland. http://www.gbe-bund.de/gbe10/trecherche.prc_them_rech?tk=200&tk2=240&p_uid=gast&p_aid=58690113&p_sprache=D&cnt_ut=1&ut=240 (letzter Zugriff: 23.5.2012).
- Ronge C (2003). Schmerzmittelverbrauch von opioidhaltigen Fertigarzneimitteln bei den Versicherten der GEK. In: Glaeske G, Janhsen K (Hrsg.). *GEK-Arzneimittel-Report 2003*. Asgard-Verlag: St. Augustin.

- Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators (2008). Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 359(13): 1343-56.
- Rote Liste 2012 (2012). Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). Frankfurt: Rote Liste Service GmbH.
- Sabatowski R, Arens ER, Waap I, Radbruch L (2001). Tumorschmerztherapie in Deutschland. Ergebnisse und Analysen einer Befragung von Ärzten. *Schmerz* 15: 241-247.
- Sancho-Puchades M, Herráez-Vilas JM, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C (2009). Analysis of the antibiotic prophylaxis prescribed by spanish oral surgeons. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14 (10): 533-537.
- Sauer K, Kemper C, Kaboth K, Glaeske G (2010). BARMER GEK Heil- und Hilfsmittel-Report 2010. St. Augustin: Asgard.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994). Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344(8934): 1383-9.
- Schindler C, Stahlmann R, Kirch W (2010). Zahnärztliche Arzneiverordnungen in Schwangerschaft und Stillzeit. *Zahnärztl Mitt* 100(1): 26-32.
- Schindler C, Stahlmann R, Kirch W (2011). Diese Nebenwirkungen wurden 2010 gemeldet. *Zahnärztl Mitt* 101(12): 44-56.
- Schott-Seidenschwanz I, Wille H, Mühlbauer B (2011). Todesfalle Metamizol? *Bremer Arztejournal* 64(4): 20.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2003). Arzneiverordnungs-Report 2002. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2004a). Arzneiverordnungs-Report 2003. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schwabe U, Paffrath D. (Hrsg.) (2004b). Arzneiverordnungs-Report 2004. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schwabe U, Paffrath D. (Hrsg.) (2006). Arzneiverordnungs-Report 2005. Heidelberg: Springer.
- Schwabe U, Paffrath D. (Hrsg.) (2007). Arzneiverordnungs-Report 2006. Heidelberg: Springer.

- Schwabe U, Paffrath D. (Hrsg.) (2008a). *Arzneiverordnungs-Report 2007*. Heidelberg: Springer.
- Schwabe U, Paffrath D. (Hrsg.) (2008b). *Arzneiverordnungs-Report 2008*. Heidelberg: Springer.
- Schwabe U, Paffrath D. (Hrsg.) (2009). *Arzneiverordnungs-Report 2009*. Heidelberg: Springer.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2010). *Arzneiverordnungs-Report 2010*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2011). *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stuve O (2011). The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis – a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun Rev* 10(8): 495-502.
- Shafe AC, Lee S, Dalrymple JS, Whorwell PJ. The LUCK study (2011). Laxative Usage in patients with GP-diagnosed Constipation in the UK, within the general population and in pregnancy. An epidemiological study using the General Practice Research Database (GPRD). *Therap Adv Gastroenterol* 4(6): 343-63.
- Shepherd J (2002). Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs. *Lancet* 359(9325): 2271-3.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG (2002). PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 360(9346): 1623-30.
- Simmenroth-Nayda A (2003). *Die Verordnung von BtM-pflichtigen Opioiden in der hausärztlichen Praxis. Eine Interventionsstudie*. Dissertation, Universität Göttingen.
- Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, De Andrés J, Troy Ferrarons J, Bosse B, Krain B, Nichols T, Kremers W, Reimer K (2008). Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 24(12): 3503-12.
- Skipper GE, Fletcher C, Rocha-Judd R, Brase D (2004). Tramadol Abuse and Dependence Among Physicians. *JAMA* 292(15): 1818-1819.
- Soyka D (2001). Veränderung der Schmerztherapie in Deutschland. Vom vernachlässigten Symptom zu einem zentralen Gesundheitsproblem. *Schmerz* 15(4): 81-84.

- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD (1986). Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 256(20): 2823-8.
- Standing Medical Advisory Committee: Subgroup on antimicrobial resistance (1998). *The Path of Least Resistance*. London: The Stationary Office.
- Statistisches Bundesamt (2010). https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Gesundheit.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 01.05.2012).
- Statistisches Bundesamt (2012) DeSTATIS. Lebenserwartung in Deutschland. www.destatis.de (letzter Zugriff: 30.05.2012).
- Sweeney LC, Jayshree D, Chambers PA, Heritage J (2004). Antibiotic resistance in general dental practice – a cause for concern? *J Antimicrob Chemother* 53(4): 567-576.
- The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Group (1986). Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA*, 256: 1749–1757.
- The WOSCOPS Study Group (1996). West of Scotland Coronary Prevention Study: implications for clinical practice. The WOSCOPS Study Group. *Eur Heart J* 17(2): 163-4.
- Theres H, Maier B, Matteucci Gothe R, Schnippa S, Kallschnigg G, Schüren KP, Thimme W; Berliner Herzinfarktregister e. V. (2004). Influence of gender on treatment and short-term mortality of patients with acute myocardial infarction in Berlin. *Z Kardiol* 93(12): 954-63.
- Thürmann PA (2005). Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik von Arzneimitteln. *Bundesgesundheitsblatt* 5: 536-540.
- Thürmann PA, Haack S, Werner U, Szymanski J, Haase G, Drewelow B, Reimann IR, Hippus M, Siegmund W, May K, Hasford J (2006). Tolerability of beta-blockers metabolized via cytochrome P450 2D6 is sex-dependent. *Clin Pharmacol Ther* 80(5): 551-3.
- Tjäderborn M, Jönsson A, Ahlner J, Hägg S (2009). Tramadol dependence: a survey of spontaneously reported cases in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18(12): 1192-8.
- vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller (2011). Berücksichtigung von Frauen bei der Arzneimittelforschung. www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/klifo-frauen.html (letzter Zugriff: 17.05.2012).
- von Lübcke J (2009). Evaluation der Rezeptierung von Antibiotika bei niedergelassenen Zahnärzten in Norddeutschland. Zahnmedizinische Dissertationsschrift, Hamburg.

- Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, Ruckes C, Weber S, Grothe B, Fleischer W, Reimer K (2008). Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 9(12): 1144-54.
- Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, Walker AM, Gurwitz JH, Glynn RJ, Ross-Degnan D (2004): Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch Intern Med*, 164(14): 1567-1572.
- Wagner W (2001). Die Zahnmedizin ist ein Teilgebiet der Medizin. *Zahnärztl Mitt* 91(11): 1256.
- Walle T, Byington RP, Furberg CD, McIntyre KM, Vokonas PS (1985). Biologic determinants of propranolol disposition: results from 1308 patients in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Clin Pharmacol Ther* 38(5): 509-18.
- Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J (2001). Hazardous benzodiazepine Regimens in the Elderly: Effects of Half-Life, Dosage, and Duration on Risk of Hip Fracture. *Am J Psychiatry* 158(6): 892-898.
- Weiss K, Blais R, Fortin A, Lantin S, Gaudet M (2011). Impact of a multipronged education strategy on antibiotic prescribing in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 53(5): 433.
- WHO – World Health Organization (1986). *Cancer Pain Relief*. WHO: Genf.
- WHO – World Health Organization (1996). *Cancer Pain Relief: With a guide to opioid availability*. WHO: Genf.
- WIdO – Wissenschaftliches Institut der AOK (2012). Arzneimitteltherapie im Alter. Ältere Frauen erhalten besonders häufig ungeeignete Arzneimittel. Pressemitteilung, Berlin, 23. März 2012. http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_pressemitteilungen/wido_arz_pm_Priscus_0312.pdf (letzter Zugriff 30.05.2012).
- Wiese C, Lassen CL, Vormelker J, Meyer N, Popov AF, Graf BM, Hanekop GG, Wirz S (2011). Wissen verschiedener Arztgruppen über die Tumorschmerztherapie. Vergleich angehender Palliativ- und Notfallmediziner. *Schmerz* 25(6): 654-662.
- Wiesner A, Lieb K (2011). Interessenkonflikte durch Arzt-Industrie-Kontakte in Praxis und Klinik und Vorschläge zu deren Reduzierung. In: Lieb K, Klempner D, Ludwig WD (Hrsg.) *Interessenkonflikte in der Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Wiesner G, Grimm J, Bittner E (1999). Zum Herzinfarktgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. *Gesundheitswesen* 61 (Sonderheft 2): 72-78.

Windt R (2010). Multiple Sklerose. In: Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.). BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010. St. Augustin: Asgard.

Zetner K, Schmidt H, Pfeiffer S (2003). Concentrations of clindamycin in the mandibular bone of companion animals. *Vet Ther* 4(2): 166-171.

Ziegler A (2009). Die Analgetika in der Zahnmedizin. *Quintessenz* 60(12): 1441-1451.

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 im Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen. Seit 2007 Co-Leiter der Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung am Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen.

Von 2003 bis 2009 vom Gesundheitsminister berufenes Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (www.svr-gesundheit.de), ab 2003 Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und Mitglied in der BTM-Kommission des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Von 2007 bis zum Rücktritt am 25. März 2008 von der Gesundheitsministerin berufenes Mitglied und gewählter Vorsitzender im wissenschaftlichen Beirat des BVA zur Erstellung eines Gutachtens zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich.

Mitglied der Drug-Utilization-Research-Group der WHO, seit 2005 nach vierjähriger Tätigkeit als 1. Vorsitzender der Gesellschaft für Arzneimittel anwendungsforschung 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.

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 Schicktanz, 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 im Zentrum für So-zialpolitik (ZeS) in der Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versor-gungsforschung mit dem Schwerpunkt Arzneimittelversorgungsforschung.

Stanislava Dicheva, Apothekerin

*1984

Studium der Pharmazie in Würzburg von 2002 bis 2007. Absolvierung des Praktischen Jahres 2008 bis 2009 in einer öffentlichen Apotheke in Karlstadt, 2009 Approbation zur Apothekerin. Seit August 2009 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Zentrum für Sozialpo-litik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsfor-schung der Universität Bremen.

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 im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

Dr. Dr. Frank Halling

*1959

Studium der Human- und Zahnmedizin von 1977 bis 1985 (Uni Marburg). 1985 Promotion Dr. med. und 1987 Promotion Dr. med. dent. Ärztliche Weiterbildung am Bundeswehrkrankenhaus Hamburg und an der Universitätsklinik Göttingen. 1990 Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und 1992 Zusatzbezeichnung „Plastische Operationen“. Seit 1993 Niederlassung in einer Gemeinschaftspraxis mit Dr. Sigrid Halling im Gesundheitszentrum Fulda. Zunächst Belegarzt, seit 2006 Konsiliararzt am Herz-Jesu-Krankenhaus Fulda. 1999 Laserzertifizierung, 2001 Tätigkeitsschwerpunkt Implantologie. 2010 Lehrauftrag für spezielle zahnärztliche Pharmakologie an der Universität Marburg. Seit 1995 über 150 nationale und internationale Vorträge. Fortbildungsreferent für zahlreiche Zahnärztekammern und Fortbildungsinstitute. Mitglied im Redaktionsbeirat der Zeitschrift „ZMK“. Publikation von über 50 Originalarbeiten und Buchbeiträgen.

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 im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

PD 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. 2011 Erlangung der Venia Legendi für das Fach „Epidemiologie und Public Health“.

Tim Jacobs

*1980

Abgeschlossene Ausbildung zum IT-Systemkaufmann, Zivil-Dienst in einem Reha-Zentrum. Studium der Digitalen Medien an der Hochschule Bremen. Seit September 2010 studentischer Mitarbeiter im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

Daniela Koller

*1982

Studium der sozialwissenschaftlichen Geographie mit den Nebenfächern Politikwissenschaften und Öffentliche Gesundheit/Epidemiologie in München 2001 bis 2007. Seit November 2007 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

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 auch im Bereich der Analyse von Rezeptdaten zur Transparenzsteigerung der Arzneimittelausgaben.

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.

Melanie Tamminga

*1986

Ausbildung zur medizinischen Fachangestellten von 2002 bis 2005. Seit Oktober 2007 Studium der Gesundheitswissenschaften (Public Health) 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 im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

Kathrin Tholen, MPH

*1982

Von 2004 bis 2007 Bachelor-Studium der Gesundheitswissenschaften an der Universität Bremen mit dem Schwerpunkt „Gesundheitsförderung und Prävention“. Anschließend bis 2010 Master-Studium der Gesundheitswissenschaften mit dem Schwerpunkt Versorgungsforschung. Seit Oktober 2009 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

Dr. PH 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. 2010 Promotion an 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
- Band 2: Glaeske, G., Schicktan, C.: BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010.
2010
ISBN 978-3-537-44102-7 Euro 14,90
- Band 3: Bitzer, E.M., Grobe, T.G., Dörning, H., Schwartz, F.W.: BARMER GEK
Report Krankenhaus 2010. 2010
ISBN 978-3-537-44103-4 Euro 14,90
- Band 4: Sauer, K., Kemper, C., Kaboth, K., Glaeske, G.: BARMER GEK Heil- und
Hilfsmittel-Report 2010. 2010
ISBN 978-3-537-44104-1 Euro 14,90
- Band 5: Rothgang, H., Iwansky, S., Müller, R., Sauer, S., Unger, R.: BARMER GEK
Pflegerereport 2010. 2010
ISBN 978-3-537-44105-8 Euro 14,90
- Band 6: Grobe, T.G., Dörning, H., Schwartz, F.W.: BARMER GEK Arztreport 2011. 2011
ISBN 978-3-537-44106-5 Euro 14,90
- Band 7: Schäfer, T., Schneider, A., Mieth, I.: BARMER GEK Zahnreport 2011. 2011
ISBN 978-3-537-44107-2 Euro 14,90
- Band 8: Glaeske, G., Schicktan, C.: BARMER GEK Arzneimittelreport 2011. 2011
ISBN 978-3-537-44108-9 Euro 14,90
- Band 9: Bitzer, E.M., Grobe, T.G., Neusser, S., Mieth, I., Schwartz, F.W.: BARMER
GEK Report Krankenhaus 2011. 2011
ISBN 978-3-537-44109-6 Euro 14,90
- Band 10: Sauer, K., Kemper, C., Glaeske, G.: BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelre-
port 2011. 2011
ISBN 978-3-537-44110-2 Euro 14,90

- Band 11: Rothgang, H., Iwansky, S., Müller, R., Sauer, S., Unger, R.: BARMER GEK
Pflegerereport 2011. 2011
ISBN 978-3-537-44111-9 Euro 14,90
- Band 12: Grobe, T.G., Dörning, H., Schwartz, F.W.: BARMER GEK Arztreport 2012.
2012
ISBN 978-3-537-44112-6 Euro 14,90
- Band 13: Schäfer, T., Schneider, A., Hussein, R., Schwartz, F.W.: BARMER GEK
Zahnreport 2012. 2012
ISBN 978-3-943-74478-1 Euro 14,90