



Gerd Glaeske
Christel Schicktanz

mit Beiträgen von Stanislava Dicheva, Falk Hoffmann,
Guido Schmiemann und Roland Windt

unter Mitarbeit von Angela Fritsch, Friederike Höfel,
Claudia Kretschmer, Daniela Stahn und Merve Yildirim

BARMER GEK Arzneimittelreport 2014

Auswertungsergebnisse der
BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2012 bis 2013

Mai 2014



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 26

BARMER GEK Arzneimittelreport 2014

- Herausgeber: BARMER GEK
Postfach 110704
10837 Berlin
- Fachliche Betreuung: BARMER GEK – Kompetenzzentrum Medizin und Versorgungsforschung (1100)
Gottlieb-Daimler-Straße 19
73529 Schwäbisch Gmünd
versorgungsforschung@barmer-gek.de
- Autoren: Gerd Glaeske, Christel Schick Tanz
Universität Bremen,
Zentrum für Sozialpolitik (ZeS),
Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik
und Versorgungsforschung
glaeske@uni-bremen.de
- Verlag: Asgard Verlagsservice GmbH, Schützenstraße 4,
53721 Siegburg
- ISBN: 978-3-943-74491-0

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
Zusammenfassung	9
1 Bestandsmarkt und AMNOG nebeneinander – eine schlechte Lösung!	15
2 Ergebnisse der Arzneimittelanalysen	35
2.1 Methodik	35
2.2 Wie gewohnt – die Ausgaben steigen!	39
2.2.1 Produktbezogene Auswertungen.....	62
2.2.2 Fazit.....	70
3 Spezielle Analysen zu einzelnen Indikationsgebieten	73
3.1 Orale Antikoagulanzen.....	73
3.2 Multiple Sklerose – Neue Therapieoptionen.....	107
3.3 Protonenpumpenhemmer – grundsätzlich zu viel oder manchmal auch zu wenig?	127
4 Tabellenverzeichnis	148
5 Abbildungsverzeichnis	150
6 Anhang	152
7 Literaturverzeichnis	171

Vorwort

Im Arzneimittelreport 2014 haben die Autoren vom Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen die Auswertung der Daten von rund neun Millionen Versicherten genutzt, um zu wichtigen Themen der medikamentösen Versorgung Stellung zu nehmen.

In Einzelanalysen zu oralen Antikoagulanzen, zu neuen Medikamenten in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose und zu Protonenpumpenhemmern blicken die Autoren sehr differenziert auf die Versorgungspraxis und stellen ihr die aktuelle Studienlage gegenüber. Dabei wird immer wieder deutlich, dass neben wirklich innovativen neuen Medikamenten auch solche auf den Markt kommen, die nicht per se die Versorgung kranker Menschen verbessern. Wer tiefer in die Materie eindringt, kann anhand des Reports zudem schnell erkennen, dass es immer noch beachtliche Einsparreserven gibt.

Unser Dank gebührt dem Autorenteam vom Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen unter Leitung von Prof. Dr. Gerd Glaeske. Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre und hoffen, dass auch dieser Report der BARMER GEK zu mehr Transparenz und damit letztlich zu einer Verbesserung in der Arzneimittelversorgung beitragen kann.

Berlin, Mai 2014

Dr. med. Christoph Straub
Vorstandsvorsitzender
BARMER GEK

Dr. jur. Rolf-Ulrich Schlenker
Stv. Vorstandsvorsitzender
BARMER GEK

Danksagung

Der nun vorgelegte Arzneimittelreport erscheint zum fünften Mal in der BARMER GEK Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Diese ursprünglich im Jahr 2001 von der Gmünder ErsatzKasse (GEK) begonnene Buchreihe stellt hiermit ihren 14. Band vor. Analysiert werden die Daten von rund 9 Mio. Menschen, die während des Jahres 2013 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 Höfel, Frau Kretschmer, Frau Stahn, Frau Yildirim sowie Herrn Hemmer, Herrn Dr. Hoffmann und Herrn Dr. Windt für die Mitarbeit an verschiedenen Stellen danken. Als externer Experte hat Herr Dr. med. Schmiemann 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.

Prof. Dr. Gerd Glaeske

Dr. Christel Schick Tanz

Zusammenfassung

Der BARMER GEK Arzneimittelreport beschreibt seit vielen Jahren die Entwicklungen in der Arzneimittelversorgung, seit der Vereinigung von der BARMER Ersatzkasse (BEK) und der Gmünder Ersatzkasse (GEK) im Jahre 2010 für nun immerhin rund 9 Millionen Versicherte. Im Jahr 2013 sind die Arzneimittelausgaben der BARMER GEK auf 4,2 Mrd. Euro gestiegen. Im Vergleich zum Vorjahr ist das eine Steigerung von 2,6 % pro Versicherten. Absolut betragen im vergangenen Jahr die Ausgaben pro männlichem Versicherten 441 Euro und pro weiblicher Versicherter 467 Euro. Dass die Verordnungsausgaben für Frauen höher liegen als für Männer hat sicherlich auch damit zu tun, dass das Durchschnittsalter in der BARMER GEK von Frauen mit 47,7 Jahren höher liegt als das für Männer mit 42,2 Jahren – mit dem Alter steigen die verordneten Mengen wegen der zumeist höheren Krankheitslast an.

Eine nähere Analyse der verordneten Arzneimittel zeigt, dass der Anteil der Generikaverordnungen bei rund 75 % der Packungen und einem Umsatzanteil von 35 % stagniert – daran hat sich gegenüber dem Jahr 2012 nichts verändert. Dies ist deshalb ärgerlich, weil sich der Me-too-Anteil in den Ausgaben der BARMER GEK zwar etwas verringert hat (von 12 % auf 11 %), dennoch könnten rund 50 % der Ausgaben in Höhe von 441 Millionen Euro (knapp 10 % der Arzneimittelausgaben der BARMER GEK), also etwa 220 bis 250 Millionen Euro für diese unnötig teuren Arzneimittel als Rationalisierungspotenzial genutzt werden, wenn konsequent eine Substitution mit bewährten Generika gefördert würde. Die Konsequenz muss daher sein, die Generikaanteile weiter zu erhöhen (z. B. auf einen Anteil von 85 % im generikafähigen Markt), um die Verordnungen von Me-too-Produkten zurückzudrängen. Gerade mit Blick auf den hohen Me-too-Anteil im Verordnungsmarkt rächt sich die Aufgabe der AMNOG-Prüfung des Bestandsmarktes: Die Ergebnisse dieser Prüfung hätten öffentlich gemacht, dass die meisten Me-too-Präparate keinerlei Vorteil in der Patientenversorgung haben, ein Zusatznutzen wird in den

seltensten Fällen nachzuweisen sein. Die entsprechenden Preisverhandlungen hätten zu einer Entlastung der Ausgaben in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) geführt. Eine gewisse Entlastung könnte in der Ausweitung des Festbetragsystems liegen, um den Bestandsmarkt zumindest mit den verfügbaren rechtlichen Mitteln zugunsten der Kassen zu regulieren – es ist schließlich nicht einzusehen, warum die gesetzlichen Krankenkassen noch auf viele Jahre für Arzneimittel mit zweifelhaftem Nutzen mit hohen Ausgaben belastet werden. Und da diese Mittel nach wie vor erfolgreich im Markt sind, werden beim Patentauslauf auch generische Alternativen für die meist überflüssigen Wirkstoffe der Arzneimittel des Bestandsmarktes folgen – die Mittel werden uns also noch lange begleiten, wenn die Anreize für die Vermarktung nicht gesenkt werden.

Ein anderer wichtiger Aspekt betrifft die sog. Spezialpräparate, darunter vor allem die Biologika. Die Verordnungsmengen steigen langsam, aber stetig an, die Ausgaben ebenso, für 3,3% der Verordnungen fallen rund 36% der Ausgaben an. Umso wichtiger sind frühzeitige Differenzierungen dieser Mittel danach, ob mit ihnen ein wirklicher therapeutischer Nutzen und Zusatznutzen verbunden ist. Der Anteil wirklicher Innovationen unter diesen Mitteln liegt bei etwa 30 bis 50%, in manchen Publikationen werden deutlich niedrigerer Anteile genannt. Unabhängig davon, dass bei einigen dieser Mittel ein therapeutischer Nutzen für Patientinnen und Patienten unübersehbar ist (z. B. bei MS, Rheumatoider Arthritis, Psoriasis oder in der Onkologie), wachsen die Kosten deutlich schneller als die Nutzen- und Zusatznutzennachweise für diese Mittel. Außerdem ist es notwendig, diese Mittel nach der Zulassung konsequent in den ersten Jahren der breiten Anwendung bei Patientinnen und Patienten im Rahmen einer gezielten Versorgungsforschung zu begleiten, viele unerwünschte Wirkungen werden erst dann entdeckt, wenn mehr Patienten als in den klinischen Prüfungen solche Mittel erhalten. Dies wird derzeit besonders deutlich bei den neuen Thrombozytenaggregationshemmern wie Xarelto® oder Pradaxa®, die zu erheblichen Ausgabensteigerungen geführt haben. Nutzen und Risiken werden derzeit noch immer kontrovers diskutiert (siehe unten).

Insgesamt sollten auf der Basis solcher Daten, wie sie hier für die BARMER GEK im Arzneimittelreport 2014 angeboten werden, industrieunabhängige Informationen für die Vertragsärztinnen und Vertragsärzte erarbeitet werden, um die Entscheidungssicherheit bei der Patientenversorgung zu verbessern (siehe auch § 305 a des SGB V). Schließlich hat eine Studie gezeigt, dass 39 % der Ärzte sehr gerne neue Arzneimittel für ihre Patienten verordnen, weil sie der Überzeugung sind, damit die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse in ihre Verordnungen einfließen zu lassen (Lieb & Brandtönes, 2010). Dabei wäre eine frühzeitige Bewertung für die Ärzte eine wichtige Hilfe in ihrem Verordnungsalltag. Die Versorgungsforschung könnte also bei Allokationsentscheidungen eine wichtige Basis sein – ein Einsparpotenzial von, konservativ geschätzt, 5 bis 6 % (200 bis 250 Millionen Euro) kann auf diese Weise zur Entlastung der Arzneimittelausgaben für die BARMER GEK, aber auch für die gesamte GKV (rund 1,6 Mrd. Euro), beitragen.

Orale Antikoagulanzen

Im Jahr 2013 entfielen auf die Mittel zur oralen Antikoagulation 63,3 Mio. Euro innerhalb der Arzneimittelausgaben zulasten der BARMER GEK (etwa 1,5 % der gesamten Ausgaben für Arzneimittel). 86,8 % machten die Ausgaben für die neuen oralen Antikoagulanzen (nOAK) (Pradaxa® (Dagibatran); Eliquis® (Apixaban); Xarelto® (Rivaroxaban)) aus. Diese neuen Arzneimittel werden wie die altbewährten Wirkstoffe Phenprocoumon (Marcumar®) und Warfarin (Coumadin®) bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern eingesetzt, um Schlaganfälle vorzubeugen. Die bisher vorliegenden Studiendaten konnten bis jetzt keine eindeutigen Vorteile der nOAK gegenüber Phenprocoumon (Marcumar®) belegen. Trotzdem werden diese Wirkstoffe von der Ärzteschaft breit genutzt. Auch das Sicherheitsprofil der neuen Arzneimittel ist nicht abschließend geklärt, für Xarelto® wird ein Zusammenhang mit 133 Todesfällen im Jahr 2013 diskutiert. Auch die Ab- und Umsätze der Jahre 2012 und 2013 zulasten der BARMER GEK wurden analysiert, um die Entwicklung der nOAK zu

zeigen. Es zeigt sich, dass die nOAK vermehrt verordnet werden und es in jedem Jahr extreme Umsatzanstiege gab. Außerdem wurden Patienten mit potenziell gefährlicher Komedikation identifiziert, die das Blutungsrisiko erhöht. Dadurch sind diese Patienten möglicherweise gefährdet, da es für die nOAK bei auftretenden Blutungen bisher kein Gegenmittel gibt. Daher ist es um so unverständlicher, dass diese Mittel mit einem erheblichen jährlichen Zuwachs verordnet werden – die Hinweise auf eine ansteigende Zahl von unerwünschten Blutungen mit tödlichem Ausgang sollten zur Vorsicht mahnen.

Die nOAK, allen voran der im AMNOG-Prozess geprüfte Wirkstoff Apixaban, scheinen aber eine neue und nützliche Möglichkeit zur Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) anzubieten. Solange aber bei Rivaroxaban und Dabigatran das Sicherheitsprofil und das Nutzen-Schaden-Verhältnis nicht abschließend geklärt worden sind, sollten diese Wirkstoffe auch nur bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, für die Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon oder Warfarin keine Option darstellen. Ein so breiter Einsatz, wie er sich momentan in Deutschland darstellt, ist durch die gegenwärtige Evidenz für die neuen Präparate nicht gerechtfertigt, er kommt vor allem dem Umsatz der pharmazeutischen Hersteller, aber nicht der Sicherheit und dem Patientennutzen, zugute.

Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche Krankheit des zentralen Nervensystems mit vielfältigen Symptomen. Rund 0,3 % der Bevölkerung sind betroffen, davon zwei Drittel Frauen. MS beginnt oft im jungen Erwachsenenalter, manchmal schon früher, und zeigt meistens einen schubförmigen Verlauf. In den ambulanten Routinedaten kann über die vergangenen Jahre eine Zunahme der Diagnosehäufigkeit beobachtet werden. Zuletzt kamen vermehrt neue Arzneimittel zur Langzeitbehandlung der MS auf den Markt, darunter auch einige orale Wirkstoffe. Solche neuen

Wirkstoffe wirken zum Teil zwar stärker schubreduzierend als die am häufigsten eingesetzten Beta-Interferon-Spritzen, bergen aber neue Risiken für die Therapiesicherheit (schwere Nebenwirkungen wie Infektionen). Der Umsatz der vier am häufigsten eingesetzten Langzeitarzneimittel liegt in Deutschland bei fast 1,3 Mrd. Euro (2013) – die neuen Wirkstoffe sind mit noch höheren Kosten verbunden als etwa die Beta-Interferone. Nach Auswertung von BARMER GEK Daten werden rund 15% der Patienten auch stationär behandelt. Ob hier teilweise eine medikamentöse Unterversorgung als Ursache in Frage kommt, müssen weitere Analysen zeigen. Es ist nach wie vor unklar, ob und inwieweit mit Arzneimitteln ein Fortschreiten der Erkrankung v. a. langfristig verhindert werden kann. Der unsichere Langzeitnutzen und die hohen Risiken einer Arzneimitteltherapie sind zu thematisieren, wenn Arzt und Patient idealerweise gemeinsam versuchen, die individuell am besten geeignete Behandlung zu finden.

Protonenpumpenhemmer

Protonenpumpenhemmer (PPIs) unterdrücken die Bildung von Magensäure und sind deshalb eine wichtige medikamentöse Option bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen. In den letzten Jahren wird eine Reihe möglicher neuer unerwünschter Wirkungen diskutiert (z. B. Pneumonien, Magnesiummangel, Knochenbrüche und Reboundeffekt), deren Evidenzlage jedoch aufgrund methodischer Mängel der Studien teilweise unklar ist. Zudem wird beklagt, dass PPIs mittlerweile immer häufiger bzw. ohne klare Indikation eingesetzt werden. In der BARMER GEK stieg der Anteil Versicherter, die pro Jahr mindestens einmal eine Verordnung erhielten, stetig von 8,2% (2005), auf 12,5% (2009) und 16,2% (2013). Frauen bekommen mehr solche Mittel verschrieben als Männer und auch mit steigendem Alter nimmt die Verordnungshäufigkeit zu. Besonders häufig werden PPIs unmittelbar nach einem Krankenhausaufenthalt verschrieben, innerhalb von sieben Tagen nach Entlassung betraf dies 12,2% der Versicherten. Aus der Literatur ist bekannt, dass bei einem hohen Anteil dieser Patienten keine gerechtfertigte Indikation

vorliegt. Andererseits gibt es zahlreiche Belege für eine Unterversorgung mit PPIs, vor allem bei älteren Patienten mit Dauermedikation von traditionellen nicht steroidal Antirheumatika (tNSAR) wie beispielsweise Ibuprofen oder Diclofenac. Auch in der BARMER GEK erhielten lediglich 27,8% der neuen Nutzer von tNSAR im Alter von über 65 Jahren auch einen PPI. Selbst wenn zusätzlich orale Steroide eingesetzt werden und damit ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung gastrointestinaler Komplikationen vorliegt, bekamen nur 42,8% einen PPI. Die Diskussion um die Verordnungspraxis von PPIs darf deshalb nicht einseitig in Richtung einer generellen Überversorgung erfolgen.

1 Bestandsmarkt und AMNOG nebeneinander – eine schlechte Lösung!

– Der Qualitätswettbewerb muss alle Arzneimittel einschließen –

In den letzten Monaten unterliegt der Arzneimittelmarkt in Deutschland erheblichen gesetzlichen Veränderungen. Während der G-BA-Vorsitzende (Gemeinsamer Bundesausschuss-) Hecken noch im Mai letzten Jahres die gerichtliche Entscheidung, Novartis' Klage gegen den Bestandsmarktaufruf von Gliptinen abzuweisen, gelobt hatte, ist mit dem Koalitionsvertrag vom 27.11.2013 dieses Urteil hinfällig geworden. Josef Hecken hatte die Bestandsmarktprüfung zur Voraussetzung erklärt, um eine sachgerechte Nutzenbewertung von Arzneimitteln durchführen zu können (G-BA, 2013a). Die AMNOG-Bewertung ist kein Garant für eine evidenzbasierte Bewertung des Arzneimittelangebotes auf dem Gesamtmarkt, schließlich werden nur die neu angebotenen Arzneimittel einer Prüfung unterzogen. Durch das AMNOG, das zum 01.01.2011 in Kraft trat, sollten nach Willen der bis zum Herbst 2013 amtierenden Regierungskoalition Einsparungen auf dem GKV-Arzneimittelmarkt in Höhe von zwei Milliarden Euro erzielt werden. Ein solcher Betrag ist aber nur mit der Prüfung einschließlich der bereits auf dem Markt befindlichen Wirkstoffe möglich. Bis zum Dezember 2013 hatte die zusätzliche Nutzenbewertung neu zugelassener Arzneimittel durch das AMNOG in den fast drei Jahren seit seiner Einführung lediglich Einsparungen von 180 Millionen Euro erbracht – statt der politisch gewollten zwei Milliarden.

Durch die Kosten-Nutzen-Bewertung bereits eingeführter Arzneimittel wären je nach evidenzbasierter Bewertung Preisreduktionen möglich, die einem patientenorientierten Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Therapien oder Generika Rechnung trügen. Lyrica[®], Inegy[®], Targin[®], Seroquel[®] und andere bekannte Produkte sind potentiell betroffene Mittel; sie liefen bei einer vergleichenden Bewertung auch Gefahr, in eine niedrigpreisige Festbetragsgruppe mit älteren bewährten Generika eingeordnet

zu werden – trotz schützender Patente. Mittel wie diese verursachen für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) noch immer hunderte Millionen Ausgaben, ein wirklicher patientenorientierter Zusatznutzen ist gegenüber anderen Mitteln mit bewährten und kostengünstigen Wirkstoffen für keines dieser Arzneimittel nachgewiesen. Eine Nutzenbewertung des Bestandsmarktes hätte das angestrebte Einsparvolumen in erreichbare Nähe bringen können. Allein die ersten Aufrufe zur Bestandsmarktprüfung durch den G-BA beinhalteten wichtige Wirkstoffe mit hohen Umsatzvolumina von insgesamt 700 Millionen Euro. Es handelte sich u. a. um Tapentadol, Denosumab, Rivaroxaban, Exenatid, Duloxetine oder Tocilizumab. Nur diese Mittel bedeuteten schon ein Einsparpotenzial von rund 300 bis 400 Millionen Euro für die GKV. Unter der letzten Bundesregierung CDU/CSU und FDP waren diese Einsparungen durch eine Nutzenbewertung des Bestandsmarktes ausdrücklicher Wille des Gesetzgebers.

Die Bestandsmarktprüfung wird aufgegeben – zulasten der GKV!

Die aktuelle Entwicklung zeigt nun aber, dass die Bestandsmarktprüfung nicht mehr verfolgt wird. Die 14. Änderungsverordnung des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) sieht eine Anwendung des AMNOG auf den Bestandsmarkt nicht mehr vor. Schwierigkeiten in der Indikationsabgrenzung der aufzurufenden Arzneimittel, Wettbewerbsverzerrungen für Mittel, die in unterschiedlichen Anwendungsgebieten verordnet werden und kaum zu lösende Rechtsprobleme werden als Begründung genannt. Die Nutzenprüfung des Bestandsmarktes wird im Vergleich zum möglichen Ergebnis letztlich für zu aufwändig gehalten. Dabei wird die erkennbare Kosteneinsparung allerdings deutlich unterschätzt, denn es geht nicht nur um die vielen, derzeit noch patentgeschützten Mittel aus der Gruppe der umstrittenen Arzneimittel. Es geht langfristig auch um Generika, die sicherlich den erfolgreichen patentgeschützten Umsatzträgern folgen werden, wie sie derzeit noch im Markt verfügbar sind. Die AMNOG-Bestandsmarkt-Prüfung hätte so die Kassen von hohen Ausgaben entlasten können – zugunsten der Versicherten, die weder mit unnötigen Varianten

in der Arzneimitteltherapie noch mit Beitragsgeldern für auffällig teure Medikamente belastet werden müssten.

Zulassungsrecht und Versorgungsrecht sind unterschiedlich

In Deutschland waren, anders als in vielen anderen europäischen Ländern, neu zugelassene Arzneimittel bis zum 01.01.2011, dem Inkrafttreten des AMNOG, nach Markteintritt im Rahmen der zugelassenen Anwendungsgebiete direkt zulasten der GKV nach §§ 31 und 34 des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) erstattungsfähig. SGB V und Arzneimittelgesetz (AMG) unterscheiden sich aber in einigen wichtigen Aspekten: Im AMG werden als Bedingung für die Zulassung eines Arzneimittels Unbedenklichkeit, pharmazeutische Qualität und Wirksamkeit genannt, das SGB V verlangt als Voraussetzung einer GKV-Leistung zusätzlich den Nachweis der Wirtschaftlichkeit. Die vom G-BA 2014 (G-BA, 2014a) herausgegebenen Arzneimittel-Richtlinien (AM-RL) nennen dementsprechend unter A: „Zweckbestimmung, Regelungs- und Geltungsbereich“ in § 2 (1-2):

„(1) Die Richtlinie konkretisiert den Inhalt und Umfang der im SGB V festgelegten Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen auf der Grundlage des Wirtschaftlichkeitsgebots im Sinne einer notwendigen, ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und des Prinzips einer humanen Krankenbehandlung. Die gesetzlichen Grundlagen ergeben sich aus §§ 2, 2a, 12, 27, 28, 31, 34, 35, 35b, 70, 73, 92, 93 und 129 Abs. 1a SGB V.

(2) Die Richtlinie

1. beschreibt allgemeine Regeln einer notwendigen, ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Ordnungsweise,
2. stellt Leistungseinschränkungen und -ausschlüsse, soweit sie sich unmittelbar aus Gesetz und Rechtsverordnungen ergeben, zusammenfassend dar,

3. konkretisiert die Leistungseinschränkungen und -ausschlüsse für Arzneimittel, für die nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind,
4. schafft mit indikations- und wirkstoffbezogenen Therapiehinweisen Entscheidungsgrundlagen für geeignete Behandlungsstrategien und eine therapeutisch zweckmäßige und wirtschaftliche Arzneimittelversorgung und
5. ermöglicht eine therapie- und preisgerechte Arzneimittelauswahl, auch unter Berücksichtigung der Festbeträge nach § 35 SGB V.“

Zur Gewährleistung einer effizienten Arzneimitteltherapie reicht die Zulassung des Arzneimittels allein nicht aus. Der Innovationsgrad eines neu zugelassenen Arzneimittels lässt sich erst anhand einer Nutzen-Beurteilung der neuen, potentiell verbesserten Therapie messen. Unabhängig vom therapeutischen Nutzen wiederum ist der Aspekt der Wirtschaftlichkeit, der nur durch gesundheitsökonomische Evaluationen ermittelt werden kann. Hier fließen nicht nur die Arzneimittelpreise ein, stattdessen werden die gesamten Kosten der jeweiligen und der alternativen Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen. Dass „... jedes Arzneimittel, das im Rahmen der GKV verordnet werden darf, eine Kosten-Nutzen-Bewertung durchlaufen [sollte]“, wurde schon im GEK-Arzneimittel-Report (Glaeske et al., 2008, S. 27) gefordert. Derlei Kosten- und Nutzenbewertungen von Arzneimitteln nach SGB V § 139a gehören zu den wichtigsten Aufgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Seit dem 01.04.2007, dem Inkrafttreten des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG), bewertet das IQWiG nicht mehr nur den medizinischen Nutzen eines Arzneimittels, sondern setzt auch die Kosten der Arzneimitteltherapie ins Verhältnis zu ihrem Nutzen. Dieser Patientennutzen wird im SGB V, § 35b wie folgt beschrieben: *„Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung*

der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität ... berücksichtigt werden.“

Jürgen Windeler, jetziger Institutsleiter des IQWiG, definierte den medizinischen Nutzen 2007 als medizinisch positiven Kausaleffekt einer Maßnahme, z. B. einer verbesserten Blutdrucksenkung, sobald sie bei guter Lebensqualität lebensverlängernd wirkt. Auch Therapiekombinationen von z. B. Operationen mit Antibiotika-Gabe zur Vermeidung von Folgeinfektionen werden in die Bewertungen mit einbezogen. Es soll hier vor allen Dingen ein finanzieller Ausgleich (Höchstbetrag) gefunden werden, der adäquat den Nutzen des Arzneimittels abbildet. Die Kosten-Nutzen-Bewertung, wie sie vom IQWiG durchgeführt wird, hat für intensive Diskussionen gesorgt. Das IQWiG verwendet die Effizienzgrenzen-Analyse¹⁾ als Vergleichsmethode statt der qualitätskorrigierten Lebensjahre (Quality Adjusted Lifeyears (QALY)) mit objektiv utilitaristischem Ansatz. So bezieht die Bewertung der Arzneimitteltherapie einer vom IQWiG untersuchten Indikation andere medikamentöse Therapien, die zur Behandlung dieser Krankheit geeignet sind, mit ein (Dintsios et al., 2009).

Veränderungen im Arzneimittelmarkt – der Trend zu Spezialpräparaten

Der Arzneimittelmarkt ändert sich in den letzten Jahren deutlich: Für viele ökonomisch erfolgreiche, chemisch-synthetisierte Arzneimittel läuft der Patentschutz aus und der Generikamarkt wird durch immer neue kostengünstige Nachahmerprodukte erweitert. Demgegenüber wächst der Anteil meist hochpreisiger gentechnisch entwickelter Medikamente ständig an (Analoginsuline bei Diabetes oder z. B. Biologicals bzw. deren Nachfolgeprodukte Biosimilars, z. B. gegen rheumatoide Arthritis oder Multiple Sklerose). Derzeit sind bereits über 100 biotechnologisch hergestellte

¹⁾ Die Effizienzgrenze zeigt als Höchstpunkt einer Kurve an, wo das als effizient akzeptierte Verhältnis zwischen Kosten und Nutzen für neue Therapien, alternativ zu bestehenden Therapien, bei einer bestimmten Krankheit liegt (IQWiG, 2012a) und damit, um welchen Grad das neue Verfahren besser wirksam ist als das alte und um wie viel teurer es daher sein darf.

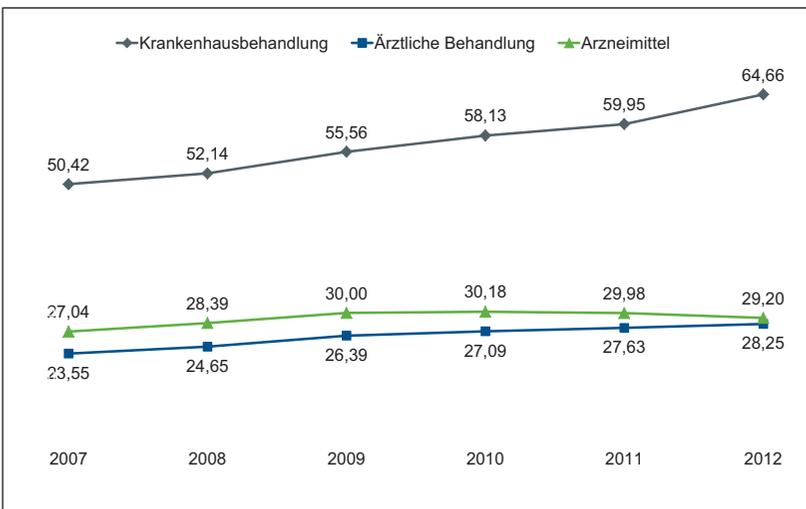
Arzneimittel auf dem deutschen Markt verfügbar, pro Jahr kommen vier bis fünf neue Biopharmazeutika hinzu. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) hat derzeit Kenntnis über die Erforschung von mehr als 20 Wirkstoffen allein zur Behandlung sehr seltener Krankheiten (Orphan Drugs). Schon jetzt fallen 13% der Arzneimittelausgaben auf Biopharmazeutika, 2020 werden es voraussichtlich 21% sein (Häussler & Thiede, 2008). Allerdings muss in diesem Zusammenhang kritisch festgestellt werden, dass die Kosten für solche Mittel deutlich schneller wachsen als die Zahl der Nutzennachweise!

Dennoch: Neben den schon vorhandenen effektiven Arzneimitteln zur Behandlung chronischer Erkrankungen erweitern diese gentechnologisch hergestellten Biologicals und deren „Nachahmerprodukte“, die sog. Biosimilars, die Möglichkeiten, schwere Erkrankungen, die bislang bei Exazerbationen (Verschlechterungen im weitesten Sinne) häufig einen stationären Aufenthalt notwendig machten, auch ambulant behandeln zu können. Sie verlängern zudem die Überlebenszeit vieler Patienten mit Krebs- oder Autoimmunerkrankungen und schaffen damit allerdings auch die Notwendigkeit, die Arzneimitteltherapie auf lange Zeit hin kompetent und qualifiziert zu begleiten. Diese neuen Arzneimittel greifen zum Teil hochselektiv in Stoffwechselforgänge und Funktionen des Organismus ein, die Informationsvermittlung über die richtige Anwendung und die Berücksichtigung von möglichen Risiken bekommt daher wachsende Relevanz. Schließlich ist Effektivität und Effizienz der Arzneimitteltherapie nur dann zu erwarten, wenn vor der Therapie eine angemessene Nutzen- und Schadenabwägung in die Entscheidung einbezogen werden kann.

Es kann daher nicht erstaunen, dass der Trend steigender Arzneimittelausgaben im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung über viele Jahre unvermindert angehalten hat, wie die Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zeigt (s. Abbildung 1.1). Im Jahre 2010 lagen die Arzneimittelausgaben bei 30,2 Mrd. Euro und damit rund drei Mrd. Euro über dem Honorar niedergelassener Ärztinnen und Ärzte. Die

Arzneimittelausgaben liegen seit vielen Jahren an der zweiten Stelle der Ausgaben in der GKV, nach den Ausgaben für die Krankenhausversorgung mit 58,1 Mrd. Euro im Jahr 2010. Die folgenden Jahre zeigen allerdings, dass die Arzneimittelausgaben – übrigens zum ersten Mal nach 2004 – wieder sinken, eine Folge der Rabattverträge, die Krankenkassen mit pharmazeutischen Herstellern abschließen können und die ihnen dann Rückvergütungen in unbekannter Höhe einbringen. Die Verträge gelten als Betriebsgeheimnis und werden nicht publiziert. Die Abbildung 1.1 zeigt, dass die Arzneimittelausgaben seit 2011 unter das bisherige Niveau sinken und die ärztlichen Honorare sich diesem Leistungsbereich wieder annähern und die Ausgaben für die Krankenhausbehandlung weiterhin unverändert ansteigen.

Abbildung 1.1 Ausgaben für Krankenhausbehandlung, Arzneimittel und Ärztliche Behandlung in der GKV von 2007 bis 2012 in Mrd. Euro



Quelle: Eigene Darstellung, Daten nach GKV-Spitzenverband, 2013

Innovationen? Nicht alles Neue ist auch besser!

Betrachtet man aber nun den Nutzen von Arzneimitteln, insbesondere auch von neuen Medikamenten, so ist im ersten Schritt eine Differenzierung nach Innovationsgrad unverzichtbar – neue Mittel mit einem nachweisbaren therapeutischen Fortschritt sind immer in der Minderzahl. So ließen sich in der Gruppe der 530 zwischen 1994 und 2011 neu auf den Markt gebrachten Arzneiwirkstoffe nur bei 209 (39,4 %) ein therapeutischer Fortschritt oder zumindest ein Zusatznutzen gegenüber den bisher angebotenen Mitteln feststellen, bei 124 Wirkstoffen (23,4 %) wurde noch 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 1.1 und Abbildung 1.2). Dies bedeutet aber, dass bei mehr als einem Drittel der Mittel (rund 37 %) kein zusätzlicher Vorteil gegenüber den bisher angebotenen Mitteln anerkannt werden konnte, sog. Me-too-Präparate¹⁾. Die Zulassung bietet eben noch keine ausreichende Sicherheit für einen nachgewiesenen patientenorientierten therapeutischen Nutzen. Rund 40 % der neu zugelassenen Arzneimittel hatten demnach keinen höheren therapeutischen und patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber den bereits verfügbaren Alternativen im Markt – im Zulassungsprozess wird nur das eine Arzneimittel geprüft, es wird nicht mit Blick auf die schon verfügbaren Mittel entschieden, es findet auch keine Bedürfnisprüfung statt. Das Problem für die GKV: Diese Arzneimittel sind dennoch vom ersten Tag der Zulassung an mit wenigen Ausnahmen (v. a. Lifestyle-Präparate) verordnungsfähig, etwa 20 bis 30 % der Ausgaben in der GKV entfallen Jahr für Jahr auf solche eigentlich überflüssigen und nur teuren Me-too-Präparate (s. o.). Ein Einsparpotenzial von drei bis

¹⁾ „Me too“ (engl. „ich auch“) oder auch „Scheininnovationen“ deshalb, weil mit „ihnen auch“ in einem lukrativen Markt Umsatz und Profit mit einem Wirkstoff ohne zusätzlichen Nutzen für den Patienten erreicht werden sollen.

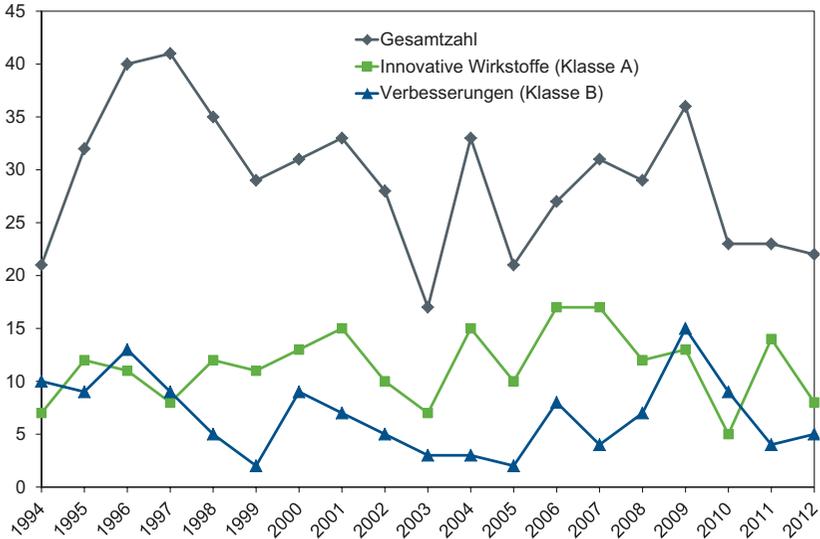
vier Mrd. Euro wäre zu erreichen, wenn gleichwertige preisgünstige Generika mit bewährten Wirkstoffen verordnet werden würden. Die Abbildung der neu auf den Markt gebrachten Arzneimittel zeigt immer wieder große Unterschiede in den einzelnen Jahren – die Anzahl der neu im Markt angebotenen Mittel schwankt zwischen 17 im Jahre 2003 und 41 im Jahre 1997. Im Jahre 2012 wurden 22 neue Wirkstoffe angeboten, davon konnten acht Wirkstoffe (36,36%) als therapeutische Innovation eingestuft werden. Fünf neue Mittel werden als technologisch innovativ bewertet, neun als Mittel ohne Vorteil gegenüber schon verfügbaren Arzneimitteln. Eine neue Studie kommt bei einer Spätbewertung unter Einbeziehung von Wirtschaftlichkeitsaspekten und Ordnungscharakteristika dieser Arzneimittel zu einem deutlich schlechteren Ergebnis: Nach der Erprobung in der Praxis bleibt von den 23 Arzneimitteln lediglich ein Präparat mit unbestrittenem Zusatznutzen, ein anderes Mittel kann die Kosten von bereits bestehenden Therapiealternativen senken (Windt et al., 2013).

Tabelle 1.1 Markteinführung innovativer Arzneistoffe mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe

	Gesamtzahl	Innovative Wirkstoffe Klasse A (Anteil in %)	Verbesserungen 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%)
2011	23	14 (60,87%)	4 (17,39%)
2012	22	8 (36,36%)	5 (22,73%)
Gesamt	552	217 (39,31%)	129 (23,37%)

Quelle: nach Fricke & Schwabe, 2013, S. 48, eigene Ergänzungen

Abbildung 1.2 Neu eingeführte Arzneimittel der Jahre 1994 bis 2012



Quelle: nach Fricke & Schwabe, 2013, S. 48

Die Tabelle der nach Industrieumsätzen führenden Arzneimittel zeigt die Probleme mit den Me-too-Präparaten, die ohne Zusatznutzen auffällig teuer sind und denen es dennoch gelingt, häufig verordnet zu werden und daher hohe Umsatzwerte zu erreichen. Es ist nämlich nicht nachvollziehbar, dass Produkte wie Lyrica®, Inegy® oder Seroquel® trotz vieler Publikationen, die ihren therapeutischen Wert in Frage stellen, noch so häufig verordnet werden, dass sie auf den vorderen Rängen in Deutschland genannt sind (s. auch Tabelle 1.2, Seroquel® Rang 22).

Tabelle 1.2 Industrieumsätze der führenden Arzneimittel in Deutschland im Jahr 2012 (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen)

Rang	Präparat (Wirkstoff)	Anwendungsgebiet	Umsatz 2012 in Mio. €	[+/-] gegenüber 2011 in %
1	Humira® (Adalimumab)	Rheuma u.a.	501,4	+ 20,8
2	Enbrel® (Etanercept)	Rheuma u.a.	345,6	+ 12,5
3	Spiriva® (Tiotropium)	COPD	251,9	+ 8,1
4	Glivec® (Imatinib)	Leukämie u.a.	244,6	- 0,5
5	Lucentis® (Ranibizumab)	Netzhauterkrankungen	233,3	+ 52,2
6	Lyrica® (Pregabalin)	Epilepsie/Neuropathie	231,7	+ 7,1
7	Rebif® (Interferon β -1a)	MS	230,3	+ 0,8
8	Avonex® (Interferon β -1a)	MS	192,0	+ 21,9
9	Copaxone® (Glatiramer)	MS	165,7	+ 25,4
10	Symbicort® (β -2-Agonist + Corticoid)	Asthma/COPD	165,6	- 14,9
11	Truvada® (Emtricitabin + Tenofovir)	HIV/AIDS	163,0	+ 23,8
12	Lantus® (Analog-Insulin)	Diabetes	157,1	+ 13,1
13	Viani® (β -2-Agonist + Corticoid)	Asthma/COPD	137,7	- 7,3
14	Inegy® (Simvastatin + Ezetimib)	Lipidsenker	133,8	- 7,9
15	Revlimid® (Lenalidomid)	Myelom	130,3	+ 18,5
16	Betaferon® (Interferon β -1b)	MS	129,8	+ 1,3
17	Targin® (Oxycodon + Naloxon)	Starke Schmerzen	126,4	+ 13,2
18	Remicade® (Infliximab)	Rheuma u.a.	126,0	+ 45,2
19	Clexane® (Enoxaparin)	Thromboembolien	126,0	- 8,6
20	Zytiga® (Abirateron)	Prostatakrebs	124,9	+ 608,6
Gesamtmarkt Industrieumsatz 2012			26.768,3	+ 1,7
Gesamtpackungsmarkt 2012			1,47 Mrd. Packungen	- 4,1

Quelle: nach IMS, 2013

Die Ausgaben bei der BARMER GEK – noch zu viele teure Me-too-Produkte

Die Auflistung der ausgabenstärksten Arzneimittel in der BARMER GEK zeigt die Konsequenzen eines nach den AMNOG-Kriterien „unangetasteten“ Bestandsmarktes für eine einzelne Kasse:

Tabelle 1.3 Top 30 der Präparate in der BARMER GEK im Jahr 2012 nach Kosten und die Kennzeichnung von Analogprodukten mit Einsparpotenzial (ESP)

Rang	Präparate-Kurzname	Kosten 2012 in €	Markteinführung	Me-too KVNO	Kennzeichnung ESP
1	Humira®	91.983.152,72	September 2003	-	-
2	Enbrel®	66.234.215,96	Juni 2000	-	-
3	Copaxone®	47.706.937,67	November 2001	-	-
4	Avonex®	46.048.855,77	Mai 1997	-	-
5	Rebif®	45.934.906,75	Mai 1997	-	-
6	Lyricea®	41.766.829,88	September 2004	+	+
7	Glivec®	37.710.068,78	November 2001	-	-
8	Spiriva®	37.313.743,23	Juni 2002	-	-
9	Symbicort®	37.075.791,82	2001	-	-
10	Clexane®	35.134.439,54	März 1989	-	-
11	Seroquel®	32.170.685,64	März 2000	-	-
12	Remicade®	28.833.242,51	November 2000	-	-
13	Betaferon®	26.350.052,73	Januar 1996	-	-
14	Truvada®	25.528.099,26	März 2005	-	-
15	Revlimid®	23.080.865,40	Juli 2007	-	-
16	Lantus®	22.620.505,80	Juni 2000	-	-
17	Cymbalta®	21.546.582,20	September 2004	-	+
18	Viani®	21.523.985,36	1999	-	-
19	Inegy®	20.556.846,64	2004	+	+
20	Novorapid®	20.519.506,58	Oktober 1999	-	-

Tabelle 1.3 Fortsetzung

Rang	Präparate-Kurzname	Kosten 2012 in €	Markteinführung	Me-too KVNO	Kennzeichnung ESP
21	Targin®	19.999.128,33	Oktober 2006	+	+
22	Tysabri®	19.936.160,21	August 2006	-	-
23	Zytiga®	19.317.675,16	Oktober 2011	-	-
24	Abilify®	18.180.989,10	Juni 2004	+	+
25	Neulasta®	18.045.145,12	Januar 2003	-	-
26	Humalog®	17.155.425,52	Mai 1996	-	-
27	Prograf®	17.016.077,34	Januar 1995	-	-
28	Gilenya®	15.894.057,36	April 2011	-	-
29	Bisoprolol-ratiopharm®	14.948.022,96	April 1986	-	-
30	Metoprolol/-succ.1 A Pharma®	14.925.665,62	April 1976	-	-

Quelle: Eigene Darstellung, ESP aus Schwabe & Paffrath, 2013

Diese ausgabenstärksten Arzneimittel für die BARMER GEK werden für das Jahr 2012 abgebildet, um den Vergleich mit den Daten der Industrieumsätze (s. Tabelle 1.2) zu ermöglichen.

Mehrere Arzneimittel dieser Liste sind besonders problematisch. Im Einzelnen sind für Lyrica® (Rang 6) belegte Vorteile bisher nicht eindeutig. Seit dem Jahr 2007 hat sich an der Forderung, Effektivität und Effizienz von Pregabalin (Lyrica®) dringend zu diskutieren (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2007), nichts geändert. Diese Forderung entstand durch den enormen Preisunterschied zu Wirkstoffen wie Lamotrigin (in DDD-Kosten aktuell 4,29 Euro zu 0,73 Euro), Gabapentin mit 4,29 Euro zu 1,65 Euro oder zu Carbamazepin (4,29 Euro zu 0,55 Euro). Um einen Vorteil von Lyrica® bei diabetischer Neuropathie zu belegen, sind die bisher veröffentlichten Studien (vor allem placebokontrollierte) nicht ausreichend (Finnerup et al., 2010); ob es im Vergleich zu den Wirkstoffen Gabapentin oder Amitriptylin einen Vorteil von Pregabalin gibt, ist weiterhin nicht geklärt (Chong & Hester, 2007). Wegen dieser unklaren Kosten-Nutzen-

Situation wurde Lyrica® in die Me-too-Liste der KV Nordrhein aufgenommen.

Bei dem Mittel Seroquel® (Rang 11) gibt es ebenfalls keine Studien, die einen Vorteil im Vergleich zu typischen Neuroleptika oder deren Generika nachweisen (Leucht et al., 2009). Der Wirkstoff dieses Atypikums Quetiapin wurde in einer firmenunabhängigen Studie (CATIE-Studie) getestet und erbrachte in einem praxisnahen Vergleich keinen Vorteil (Liebermann et al., 2005). Vor den unerwünschten Wirkungen warnte schon die Kassenzärztliche Bundesvereinigung 2006 und postulierte große Sorgfalt in der Anwendung. 8,20 Euro kostet die Tagesdosierung Seroquel®, vergleichbare Mittel zwischen 0,50 und 2,50 Euro.

Analog findet eine Übersichtsarbeit zur Bewertung von Cymbalta® (Rang 17) keine Vorteile bezüglich anderer Antidepressiva, stattdessen den Nachteil der schlechteren Verträglichkeit (Schueler et al., 2011). Der Preis für die DDD Cymbalta® liegt bei 2,97 Euro im Vergleich zu 0,34 Euro für z. B. Venlafaxin AbZ.

Inegy® (Rang 19) hat immer noch einen Platz in der Liste der 30 Medikamente mit den höchsten Ausgaben für die BARMER GEK. Das Cholesterin senkende Mittel kann nach wie vor keinen Zusatznutzen in der Hauptindikation gegenüber Simvastatin nachweisen, zudem kostet es pro DDD das rund sieben- bis achtfache (Kastelein et al., 2008). Eine Klage gegen die Einstufung als Me-too-Produkte wurde im Mai 2011 vom Hersteller zurückgezogen, nachdem die Aussichten auf Erfolg unwahrscheinlich wurden.

Für Targin® (Rang 21) wird kein Zusatznutzen gegenüber z. B. Präparaten mit Morphin gesehen, weil in den Studien der Vorteil bezüglich einer Verringerung des Laxanzien-Gebrauchs methodisch nicht aussagekräftig genug dargelegt werden konnte (College voor Zorgverzekeringen, 2010). Die Preisunterschiede nach Tagesdosierungskosten sind „gewaltig“: Statt 9,65 Euro z. B. 1,91 Euro mit dem Präparat Morphanton®.

Und schließlich das Mittel Abilify® (Rang 24), das keine sicheren Vorteile gegenüber anderen atypischen Neuroleptika wie Risperidon aufweist (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2010). Auch hier sind die Preisunterschiede auffällig: 9,40 Euro pro Tagesdosierung gegenüber 0,77 Euro für Risperidon Heumann (alle genannten Tagesdosierungskosten aus Schwabe & Paffrath, 2013).

Es ist daher sicherlich erforderlich, beim Verordnungsumfang dieser Mittel, die der Klasse von Analogpräparaten ohne bisher klar erkennbaren Zusatznutzen angehören, das „Sparen an Arzneimitteln“ in den Vordergrund zu stellen. Es gibt viele andere Präparate, an denen gespart werden könnte. Der deutsche Markt ist voll von Me-too-Produkten, von Analogpräparaten ohne Zusatznutzen, die als „ökonomische Innovationen“ gekennzeichnet werden können, da die Firmen mit diesen Produkten das alleinige Ziel verfolgen, in umsatzstarken Indikationsbereichen mit zwar neuen und deshalb patentgeschützten, aber keineswegs besseren Präparaten Gewinne zu machen. Ein Einsparpotenzial von mehr als 80 % wäre allein bei den hier genannten ausgewählten Arzneimitteln möglich – mehr als 100 Mio. Euro kämen da alleine für die BARMER GEK zusammen.

Diese Mittel werden noch immer „gnadenlos“ häufig und massiv beworben, sie werden als Innovationen dargestellt und offensichtlich auch so angenommen – den Beleg für einen besseren Nutzen im Vergleich mit den bereits angebotenen Alternativen bleiben sie allerdings in den meisten Fällen schuldig. Damit werden diese häufig und massiv beworbenen und zumeist teuren Analogpräparate ohne therapeutischen Zusatznutzen in unserem Pharmamarkt nicht nur zu einer „Plage“ für die Kassen, sondern auch eine „Falle“ für die Ärzte – sie mindern in unserem System mit begrenzten Mitteln zwangsläufig die Chance auf höhere Honorare, da jeder Euro nur einmal ausgegeben werden kann.

Qualitätswettbewerb durch das AMNOG – aber ohne Bestandsmarkt

Anders als in der Vergangenheit ist seit dem 01.01.2011 eine Kosten-Nutzen-Bewertung im Rahmen des AMNOG obligatorisch geworden. Daher ist es um so ärgerlicher, dass nun für einige Jahre der ungeprüfte Bestandsmarkt neben dem AMNOG-Markt bestehen bleibt – der Wettbewerb um die Qualität der Arzneimittel im Hinblick auf den therapeutischen Nutzen und Zusatznutzen bleibt im Bestandsmarkt aus. Das AMNOG wird daher ohne Zweifel dazu beitragen, die Studienlage für neue Arzneimittel zu verbessern, erstmals treten Arzneimittel im Hinblick auf den patienten-relevanten Zusatznutzen gegenüber bisher angebotenen Arzneimittel im Wettbewerb gegeneinander an, die Preise werden dann bezogen auf den Grad des Zusatznutzens verhandelt. Damit ist in der langen Geschichte der Arzneimittelmarktregulierungen ein Instrument eingeführt worden, mit dem eine Interdependenz zwischen Kosten und Nutzen hergestellt wird und mit dem das Privileg der Hersteller, unwidersprochen einen Preis für ein neues Arzneimittel festsetzen zu können, gebrochen wurde. Die Gleichung lautet nun: „value for money and money for value“ und nicht mehr: „money just for a new drug“!

Die Weichen für die Zukunft sind im GKV-Arzneimittelmarkt gestellt

Diese Veränderungen sind in unserem System dringend erforderlich, um die Wirtschaftlichkeit im medizinischen Alltag zu sichern und die fortschreitende marketinggetriebene Ökonomisierung („Gegen jedes Leiden gibt es eine Pille“) zu verringern: Eine unabhängig durchgeführte Evaluation wie die des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die dann zu Entscheidungen durch den G-BA führt, kann den Ärztinnen und Ärzten helfen, richtige Therapien korrekt einzusetzen. Diese industrieunabhängigen Informationen über den Wert von Arzneimitteln können daher auf Dauer dabei helfen, die Allokation der Ausgaben für die Arzneimitteltherapie rationaler und begründeter zu gestalten und die

zur Verfügung stehenden finanziellen Mittel für sinnvolle und notwendige medizinische Interventionen auszugeben. Insofern schützt das AMNOG die Ärztinnen und Ärzte vor einer „reinen“ Ökonomisierung der Arzneimittelversorgung, da im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung immer auch die Bewertung der Qualität, des Nutzens und des Zusatznutzens eines Arzneimittels im Vergleich zu anderen Arzneimitteln (teilweise auch zu anderen Therapiemethoden) beurteilt wird. Schließlich hat sich die GKV die Aufgabe gesetzt, die Qualität, Wirtschaftlichkeit und Humanität der Krankenversorgung sicherzustellen – daher gehören Evidenz, Effizienz und Lebensqualität zu den notwendigen Kriterien, die im Rahmen einer Therapie zu berücksichtigen sind. Die Patientenorientierung ist dabei von besonderer Bedeutung – Wirtschaftlichkeitsvorteile ergeben sich nämlich auch dann, wenn durch eine Therapie die Inanspruchnahme des Versorgungssystems sinkt und die Morbiditäts- und Mortalitätslast verringert wird (siehe § 35 b SGB V). Das IQWiG unterstützt damit nachdrücklich die Wirtschaftlichkeit unseres Systems und trägt auf diese Weise gleichzeitig dazu bei, Evidenz und Effizienz zusammenzubringen. Diese Strategie bringt mehr Rationalität in das Krankenversicherungs-System, sie sorgt dafür, Rationalisierungsreserven erkennbar und nutzbar zu machen und damit einen Beitrag gegen ungezielte Rationierungs- oder Ökonomisierungstendenzen zu leisten. Bevor nicht alle Rationalisierungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind, ist jede Form von Rationierung, also die bewusste Vorenthaltung notwendiger medizinischer Maßnahmen, unethisch. Der Wettbewerb um Qualität und Nutzen kehrt mit den neuen Regelungen auf die Ebene zurück, auf der immer der Wettbewerb als Strategie gefordert, aber in diesem Sinne nie realisiert wurde, zur Ebene der pharmazeutischen Hersteller. In diesen Wettbewerb werden die pharmazeutischen Hersteller nun gezwungen, mit der Folge, dass manch ein Hersteller „kneift“, weil er kein wirkliches Vertrauen darin hat, dass sein Produkt die Barriere „Kosten-Nutzen-Bewertung“ erfolgreich übersteht. Boehringer-Ingelheim hat sein Antidiabetes-Mittel Trajenta® mit dem Wirkstoff Linagliptin in Deutschland gar nicht erst auf den Markt gebracht, um eine absehbar schlechte Bewertung im AMNOG-Prozess zu umgehen

und zu vermeiden, dass diese Negativbewertung auch auf ausländischen Arzneimittelmärkten zu unerwünschten Konsequenzen führen könnte. Der Hersteller GlaxoSmithKline (GSK) hat sein Arzneimittel Trobalt® mit dem Wirkstoff Retigabin nach einer negativen Bewertung wieder vom Markt genommen und Recordato hat für seinen Cholesterinsenker Liva-zo® mit dem Wirkstoff Pitavastatin von sich aus sofort die Aufnahme in eine Festbetragsgruppe der Wirkstoffgruppe der Statine beantragt, da er nicht einmal selber erwartet hat, dass für dieses Mittel ein Zusatznutzen gegenüber dem Referenzwirkstoff Simvastatin festgestellt werden kann.

Mit anderen Worten: Die Kosten-Nutzen-Bewertung wirkt, sie differenziert zwischen dem Grad des Zusatznutzens für Arzneimittel im Vergleich zu den bereits bekannten und oft auch bewährten Alternativen, der Preis folgt dieser Einstufung. Der Wettbewerb um das Ausmaß des Zusatznutzens und damit um die therapeutische Qualität ist daher ein Schlüssel zum Erfolg des AMNOG geworden, der letztlich den Patientinnen und Patienten zu Gute kommt. Und da die Begehrlichkeit groß ist, am noch immer gut gefüllten Finanztopf der GKV zu partizipieren, und da der deutsche Pharmamarkt als drittgrößter weltweit noch immer einen Referenzstatus für die Pharmamärkte in anderen Ländern darstellt, können sich Hersteller nur bedingt leisten, auf diesem Markt trotz der eingeführten Barrieren zum GKV-Markt nicht vertreten zu sein. Die Parole in der Pharmaindustrie: „Wer nicht forscht, wird abgehängt“ schützt darum auch vor dem gerne beschworenen Schreckgespenst, dass wir in Zukunft mehr und mehr ein Markt würden, der von Innovationen ausgeschlossen wäre. Der gegenteilige Anreiz ist richtig: Wer es in Deutschland schafft, schafft es wahrscheinlich auch in anderen Ländern – trotz teilweise unterschiedlicher Beurteilungskriterien.

Das AMNOG wird daher seinen Einfluss auf die Versorgungsqualität umso mehr erhöhen, je mehr Arzneimittel den Bewertungsprozess durchlaufen. Dies wäre daher auch eine gute Regelung für den Bestandsmarkt, um unterscheiden zu können, welche Mittel schon lange bewährt sind

und sinnvoll eingesetzt werden und bei welchen Zweifel an einem zusätzlichen Nutzen für die Patienten bekannt sind. Damit würde ein qualitativer Wettbewerb in unserem Gesundheitssystem angestoßen, der sich zugunsten der Patientinnen und Patienten auswirkte und als Schutz vor einer vordergründigen Ökonomisierung angesehen werden könnte. Diese, zumindest für neue Arzneimittel, bereits erfolgreiche Strategie sollte auf andere Leistungsbereiche übertragen werden – auch Medizinprodukte und Hilfsmittel wie Hörgeräte, Rollstühle oder Rollatoren sollten einer frühen Kosten-Nutzen-Bewertung unterzogen werden. Der Qualitätswettbewerb hat begonnen – und das ist nicht das schlechteste Ergebnis dieser neuen Regulierungsstrategie!

2 Ergebnisse der Arzneimittelanalysen

2.1 Methodik

Die vorliegenden Analysen basieren auf den Leistungsdaten der BARMER GEK aus den Jahren 2012 und 2013. Für die Auswertungen wurden neben den Daten zu Arzneimittelverordnungen u. a. auch Diagnosedaten niedergelassener Ärzte¹⁾ herangezogen.

Die Arzneiverordnungen als wichtigste Datengrundlage unseres Reports umfassen die in Apotheken zulasten 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 sogenannte Sekundärdaten; Daten also, die nicht speziell für die hier vorgelegten Auswertungen erhoben wurden, sondern als Leistungsdaten zur Begründung der Abrechnung dienen. Die dritte Fassung 2012 der GPS (Gute Praxis Sekundärdatenanalyse), Leitlinien und Empfehlungen der Arbeitsgruppe „Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten“ (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM) und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), bilden die Basis für den Umgang mit diesen Daten und wurden bei der Auswertung berücksichtigt.

¹⁾ 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. 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 02/2014) zurückgegriffen und entsprechende Variablen über die Pharmazentralnummer mit dem Arzneimittel-datensatz verknüpft.

Die Daten liegen anonymisiert 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 anonymisierte 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 Personenkenzziffern zur Verfügung, die es ermöglichen, verschiedene Versichertennummern in anonymisierter Form wieder zusammenzuführen, so dass alle Informationen aus den beschriebenen Datensätzen einem „Versicherten“ zugeordnet werden können.

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 aufgrund dieser alters- und geschlechtsabhängigen Unterschiede in gesundheitsrelevanten Bereichen ist es aber besonders problematisch, Auswertungen gesetzlicher Krankenkassendaten mit ihren charakteristischen Alters- und Geschlechtsverteilungen direkt zu vergleichen.

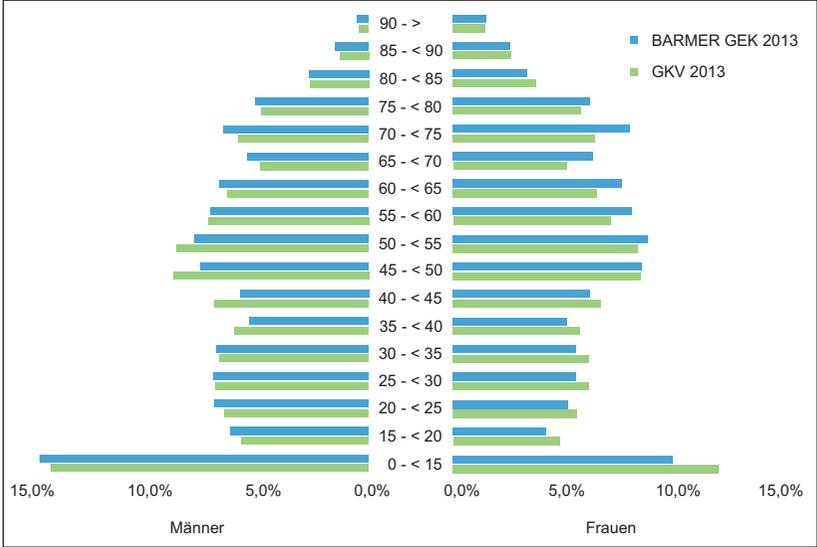
Um eine externe Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurden zahlreiche Analysen nach Altersgruppen und nach Geschlecht durchgeführt und in einigen besonders gekennzeichneten Auswertungen das Verfahren der direkten Altersstandardisierung angewendet. Die Vergleichbarkeit von standardisierten Werten ist allerdings nur gegeben, wenn in den Auswertungen, mit denen verglichen werden soll, das gleiche Verfahren mit der entsprechenden Referenzpopulation angewendet wurde. Für diesen Report wurde die Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland 2012 (nach Angaben des Statistischen Bundesamtes unter www.gbe-bund.de) als Referenzpopulation ausgewählt (s. Tab. 6 im Anhang).

Bei der BARMER GEK ist das Geschlechterverhältnis zugunsten der Frauen verschoben und ihr Durchschnittsalter liegt über dem der männlichen Versicherten (s. Tabelle 2.2.1). 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 KM6 (Stand 06.09.2013) als Referenzpopulation (s. Tab. 2 im Anhang) zur Altersverteilung der BARMER GEK Versicherten ausgewählt (KM6-Statistik Stichtag 01.07.2013).

Die GKV-Daten basieren auf Angaben der einzelnen Kassen. Die KM6-Statistik stellt die gesamte GKV-Versichertenpopulation am Stichtag 01. Juli 2013 dar, genau wie die Versichertenpopulation der BARMER GEK.

Abbildung 2.1.1 Altersverteilung der BARMER GEK Population 2013 (KM6, Stichtag 01.07.2013) im Vergleich zur GKV Population 2013 (KM6, Stand 06.09.2013, Referenzpopulation)



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.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogrammpaket SAS.

2.2 Wie gewohnt – die Ausgaben steigen!

Gerd Glaeske, Christel Schickanz

Der BARMER GEK Arzneimittelreport beschreibt seit vielen Jahren die Entwicklungen in der Arzneimittelversorgung, seit der Vereinigung von BARMER und GEK im Jahre 2010 für nun immerhin rund 9 Millionen Versicherte. Während nach den uns zur Verfügung stehenden Verordnungsdaten die Ausgaben im Jahre 2012 marginal gegenüber denen im Jahr 2011 zurückgingen (was allerdings auch damit begründet werden kann, dass uns nicht alle abgerechneten Rezepte bei der Erstellung des Reports vorlagen und verordnete Rezepte aus dem Jahre 2012 auch noch im Januar 2013 abgerechnet wurden), ist für das Jahr 2013 (gegenüber dem niedrigen Niveau von 2012) ein deutlicher Anstieg der Ausgaben zu verzeichnen. Rund 7% (s. Fußnote ²⁾ in Tabelle 2.2.1) mehr musste die BARMER GEK im Jahre 2013 gegenüber dem Jahr 2012 für Arzneimittel ausgeben, insgesamt kamen 4,16 Mrd. Euro zusammen. Dabei waren die Steigerungsraten bei den Männern mit 7,8% deutlich höher als bei den Frauen mit 6,3%. Dennoch entfielen pro 100 Versicherte auf Männer niedrigere Ausgaben als auf Frauen – die Relation liegt bei 44.100 Euro (+7,3% gegenüber 2012) zu 46.700 Euro (+6,2% gegenüber 2012). Die Ausgaben sind auch kongruent zu den verordneten Mengen, gemessen in Tagesdosierungen DDD (Defined Daily Doses): Pro 100 Frauen kamen 55.400 DDD zusammen (+2,9% gegenüber 2012), pro 100 Männer 49.500 DDD (+2,4% gegenüber 2012). Dass die Verordnungsanteile für Frauen höher liegen als für Männer, hat sicherlich auch damit zu tun, dass das Durchschnittsalter in der BARMER GEK von Frauen mit 47,7 Jahren höher liegt als das für Männer mit 42,2 Jahren – mit dem Alter steigen die verordneten Mengen wegen der zumeist höheren Krankheitslast an. Ohnehin versichert die BARMER GEK ältere Menschen als die Gesamt-GKV: Liegt dort der Altersdurchschnitt bei etwa 44 Jahren, liegt er bei der BARMER GEK bei 45,4 Jahren (zur Alters- und Geschlechtsverteilung der Versicherten der BARMER GEK im Vergleich zur GKV s. Tab. 1 bzw. Tab. 2 im Anhang).

Tabelle 2.2.1 Kennzahlen der Jahre 2012 und 2013 für die BARMER GEK Versicherten

	2012	2013	Änderung in %
Anzahl Versicherte ¹⁾			
Gesamt	9.109.723	9.130.984	+ 0,23
Männer	3.830.663	3.846.700	+ 0,42
Frauen	5.279.060	5.284.284	+ 0,10
Durchschnittsalter			
Gesamt	45,1	45,4	
Männer	42,0	42,2	
Frauen	47,4	47,7	
verordnete Packungen			
Gesamt	76.710.371	80.447.920	+ 4,87
Männer	28.442.753	30.049.415	+ 5,65
Frauen	48.267.618	50.398.505	+ 4,41
verordnete Packungen pro 100 Versicherte			
Gesamt	842,07	881,04	+ 4,63
Männer	742,50	781,17	+ 5,21
Frauen	914,32	953,74	+ 4,31
Arzneimittelausgaben in € ²⁾			
Gesamt	3.892.156.783,52	4.161.022.910,37	+ 6,91
Männer	1.573.187.208,40	1.695.144.832,10	+ 7,75
Frauen	2.318.969.575,12	2.465.878.078,27	+ 6,34
Arzneimittelausgaben in € pro 100 Versicherte			
Gesamt	42.725,30	45.570,37	+ 6,66
Männer	41.068,27	44.067,51	+ 7,30
Frauen	43.927,70	46.664,37	+ 6,23
verordnete DDD			
Gesamt	4.693.324.010,64	4.832.247.400,23	+ 2,96
Männer	1.853.103.907,47	1.905.818.379,64	+ 2,84
Frauen	2.840.220.103,17	2.926.429.020,59	+ 3,04

Tabelle 2.2.1 Fortsetzung

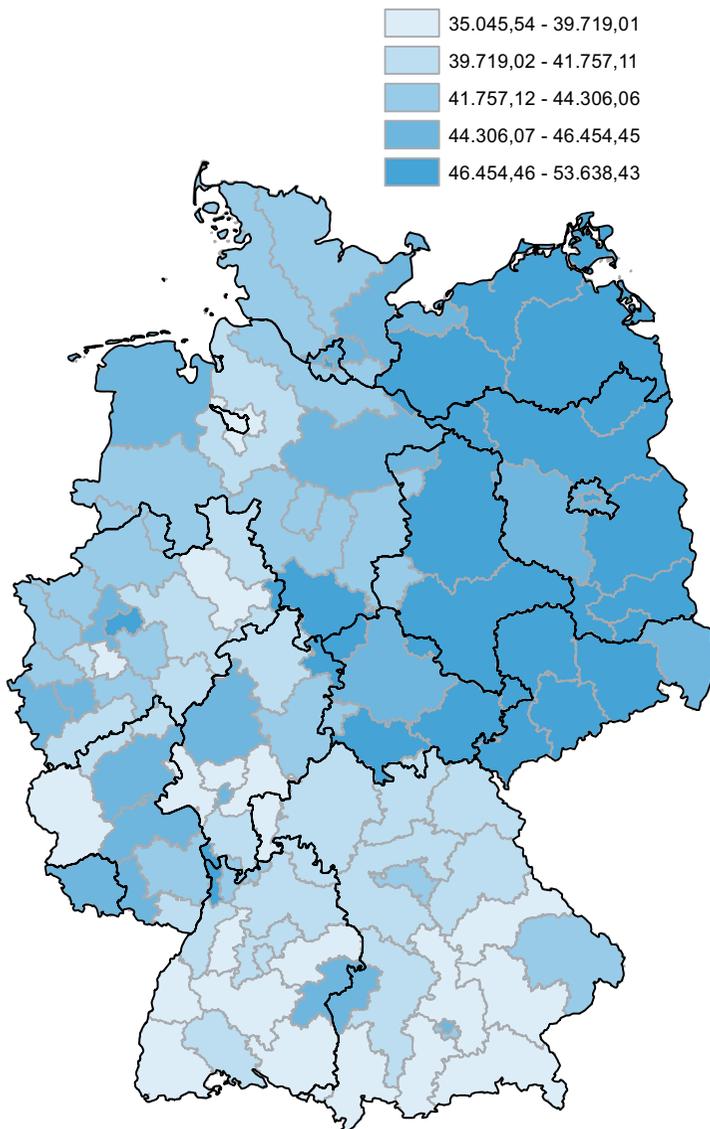
	2012	2013	Änderung in %
verordnete DDD pro 100 Versicherte			
Gesamt	51.519,94	52.921,43	+ 2,72
Männer	48.375,54	49.544,24	+ 2,42
Frauen	53.801,63	55.379,86	+ 2,93

¹⁾ Gegenüber den offiziellen Versichertenzahlen nach KM6 der BARMER GEK weicht dieser Wert nach oben ab, weil wir alle Versicherten mit einbeziehen, die während des Jahres 2013 zumindest einen Tag versichert waren.

²⁾ Die bei uns dokumentierte Steigerung versichertenbezogener Gesamtausgaben liegt gegenüber den Leistungsausgaben nach KJ1 der BARMER GEK im Bereich Arzneimittel höher, da unsere Bezugsgröße aus dem Vorjahr durch eine Verschiebung der Abrechnungszeiten deutlich niedriger war. Nach KJ1 beträgt die Steigerung 2,5%.

Neben der asymmetrischen Verteilung der Verordnungen und Ausgaben zwischen Männern und Frauen sind auch regionale Unterschiede in den Ausgaben zu beachten (s. Abbildung 2.2.1): So liegen die teuersten Versorgungsregionen für die BARMER GEK in den neuen Bundesländern, mit Ausnahme von Teilen Brandenburgs und Sachsens, daneben aber auch in einigen Regionen der alten Bundesländer wie Teilen von Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz und dem Saarland. Die Unterschiede in den Ausgaben für 100 Versicherte sind beträchtlich – sie schwanken zwischen 35.000 Euro und 53.700 Euro. Da die Berechnungen nach Alter und Geschlecht der BARMER GEK Versichertenpopulation standardisiert sind, kommen vor allem sozioökonomische Unterschiede und Unterschiede in der Morbidität der Versicherten auf der einen Seite und Unterschiede in den Verordnungscharakteristika der Ärztinnen und Ärzte auf der anderen Seite als Begründung in Betracht.

Abbildung 2.2.1 Regionale Darstellung der Ausgaben in Euro pro 100 Versicherte im Jahr 2013 standardisiert nach Alter und Geschlecht



Unabhängig von den Ausgaben ist augenfällig, dass der Anteil der Versicherten, der Arzneimittel verordnet bekommt, stark altersabhängig ist, v. a. als Folge der schon oben angesprochenen erhöhten Morbidität und Behandlungs“dichte“ bei älteren Menschen. So bekommen bei den 0- bis unter 10-Jährigen rund 86 % mindestens ein Arzneimittel im Jahre 2013 verordnet – bei Jungen und Mädchen sind die Verteilungsmuster ähnlich. Unterschiede zwischen den Geschlechtern kommen vor allem in den mittleren Altersgruppen zustande: Bei den 20- bis 60-jährigen Männern bekommen zwischen 52 % und 74 % zumindest eine Verordnung ausgestellt, bei den Frauen sind es in den gleichen Altersgruppen 70 % bis 83 %. In den höheren Altersgruppen gleichen sich die Werte der Geschlechter dann wieder an, sie liegen zwischen 83 % und 96 % (s. Tabelle 2.2.2). Es ist schon seit langem bekannt und gut untersucht, dass Frauen häufiger ihre Ärztinnen und Ärzte aufsuchen und daher auch häufiger Arzneimittel verordnet bekommen – Rezepte werden so Praxisbindungsmittel. Eine Rolle spielen dabei vor allem Osteoporosemittel, Psychopharmaka, hier vor allem Schlafmittel und Antidepressiva, aber auch Migräne-, Schilddrüsen- und Herz-Kreislaufmittel, oft genug auch noch immer Hormonpräparate gegen starke Wechseljahrsbeschwerden. Männer bekommen häufig Herz-Kreislaufpräparate verordnet, daneben Mittel gegen Asthma, COPD und gegen urologische Beschwerden.

Tabelle 2.2.2 Anzahl Versicherte und Anzahl Versicherte mit Arzneimittelverordnungen für 2013 nach Alter und Geschlecht

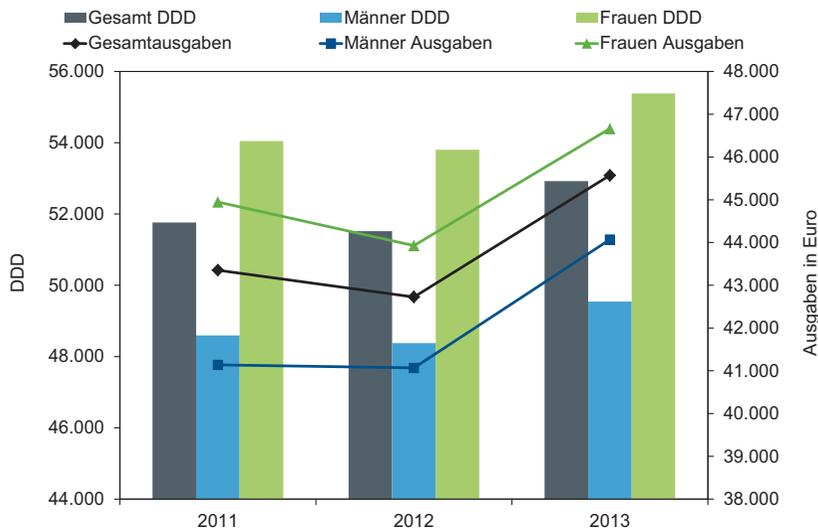
	Alter in Jahren	Anzahl Versicherte	Versicherte mit Arzneimitteln	
Gesamt				
	0 bis unter 10	685.763	588.666	85,84%
	10 bis unter 20	842.416	583.249	69,24%
	20 bis unter 30	1.096.357	674.778	61,55%
	30 bis unter 40	1.021.782	669.546	65,53%
	40 bis unter 50	1.266.039	897.857	70,92%
	50 bis unter 60	1.404.904	1.116.391	79,46%
	60 bis unter 70	1.133.317	990.483	87,40%

Tabelle 2.2.2 Fortsetzung

	Alter in Jahren	Anzahl Versicherte	Versicherte mit Arzneimitteln	
	70 bis unter 80	1.119.838	1.046.650	93,46%
	80 bis unter 90	455.960	437.109	95,87%
	90 bis unter 100	101.628	97.596	96,03%
	100 und älter	2.980	2.791	93,66%
	0 bis über 100	9.130.984	7.105.116	77,81%
Männer				
	0 bis unter 10	350.642	302.674	86,32%
	10 bis unter 20	430.402	269.637	62,65%
	20 bis unter 30	524.480	273.292	52,11%
	30 bis unter 40	462.805	266.387	57,56%
	40 bis unter 50	507.997	326.189	64,21%
	50 bis unter 60	548.012	408.152	74,48%
	60 bis unter 70	435.374	371.303	85,28%
	70 bis unter 80	412.639	383.382	92,91%
	80 bis unter 90	153.154	146.587	95,71%
	90 bis unter 100	20.778	19.835	95,46%
	100 und älter	417	391	93,76%
	0 bis über 100	3.846.700	2.767.829	71,95%
Frauen				
	0 bis unter 10	335.121	285.992	85,34%
	10 bis unter 20	412.014	313.612	76,12%
	20 bis unter 30	571.877	401.486	70,20%
	30 bis unter 40	558.977	403.159	72,12%
	40 bis unter 50	758.042	571.668	75,41%
	50 bis unter 60	856.892	708.239	82,65%
	60 bis unter 70	697.943	619.180	88,71%
	70 bis unter 80	707.199	663.268	93,79%
	80 bis unter 90	302.806	290.522	95,94%
	90 bis unter 100	80.850	77.761	96,18%
	100 und älter	2.563	2.400	93,64%
	0 bis über 100	5.284.284	4.337.287	82,08%

Die Veränderungen der Ausgaben und der verordneten Tagesdosierungen nach Geschlecht sind in der Abbildung 2.2.2 noch einmal für die Jahre 2011 bis 2013 zusammengestellt. Danach ist erkennbar, dass die Ausgaben pro 100 Versicherte bei den Männern zwar am niedrigsten liegen, aber letztlich parallel zu den Gesamtausgabensteigerungen anwachsen, dies gilt auch für die Mengen in DDD. Pro 100 Versicherte sind die Frauen in der BARMER GEK im untersuchten Zeitraum durchschnittlich rund 2.000 bis 3.000 Euro teurer, was vor allem mit der absolut und relativ betrachteten höheren Versichertenzahl von Frauen in den Altersgruppen über 60 Jahre zu tun hat (s. Tabelle 2.2.2) – in diesen Altersgruppen steigen die Verordnungszahlen und damit die verordneten Mengen und Ausgaben deutlich an.

Abbildung 2.2.2 Ausgaben und DDD pro 100 Versicherte der BARMER GEK für die Jahre 2011 bis 2013



Betrachtet man allerdings die verordneten DDD-Mengen in den jeweiligen Altersgruppen nach Geschlecht, so ergibt sich entgegen der allgemeinen Durchschnittswerte pro 100 Versicherte insgesamt, nach denen höhere Anteile für Frauen als für Männer verordnet wurden, eine umgekehrte Situation: Bezieht man nur die Versicherten nach Geschlecht und Alter ein, die tatsächlich Arzneimittel verordnet bekamen (und die Anteile sind durchaus bei Männern und Frauen unterschiedlich, wie die Tabelle 2.2.2 zeigt), dann bekommen pro Kopf Männer höhere Mengen verordnet als Frauen – diese Beobachtung gilt nahezu für alle Altersstufen. Ausnahmen sind die 15- bis 25-Jährigen (hier spielt sicher die Verordnungsmöglichkeit der Kontrazeptiva bis zum 20. Lebensjahr die erklärende Rolle) und die 90- bis 95-Jährigen, bei denen allerdings nur marginale Unterschiede erkennbar sind (s. Tabelle 2.2.3 bzw. Abbildung 2.2.3). Dieses Verteilungsmuster war in früheren Jahren, zumindest bis zum Jahr 2004, deutlich anders, weil Frauen immer auch pro Kopf größere Arzneimittel-mengen verordnet bekamen. Viele für Frauen typischerweise verordnete Medikamente wie Venenmittel, durchblutungsfördernde Mittel oder auch pflanzliche Mittel gegen Menstruations- und Wechseljahresbeschwerden oder gegen leichte Depressionen (z. B. Johanniskrautextrakt-haltige Präparate) sind nicht verschreibungspflichtig und dürfen seit dem 01. Januar 2004 nicht mehr zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden. Dies hat die Menge der verordneten Mittel für Frauen deutlicher absinken lassen als für Männer, bei denen vor allem pflanzliche Prostatamittel nicht mehr verordnet werden dürfen. Etwas anderes ist aber ebenfalls bemerkenswert: Mit dem Alter der Versicherten nehmen die durchschnittlichen Kosten pro DDD deutlich ab. Am höchsten liegen diese Kosten in den Altersgruppen zwischen 15 und 50 Jahren (2,00 Euro bis 2,30 Euro). Da in diesen Altersgruppen relativ wenige Versicherte Arzneimittel bekommen, wirken sich teure Verordnungen zur Behandlung von Multipler Sklerose (MS), Rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Asthma usw. besonders aus. Im Alter werden die hohen Kosten für solche Arzneimitteltherapien für wenige Patienten durch die Menge an kostengünstigen Verordnungen bei Volkskrankheiten wie Bluthochdruck, Diabetes, Angina pectoris usw.

„verdünnt“, die durchschnittlichen DDD-Kosten sinken auf deutlich unter einem Euro (s. Tabelle 2.2.3 bzw. Abbildung 2.2.3).

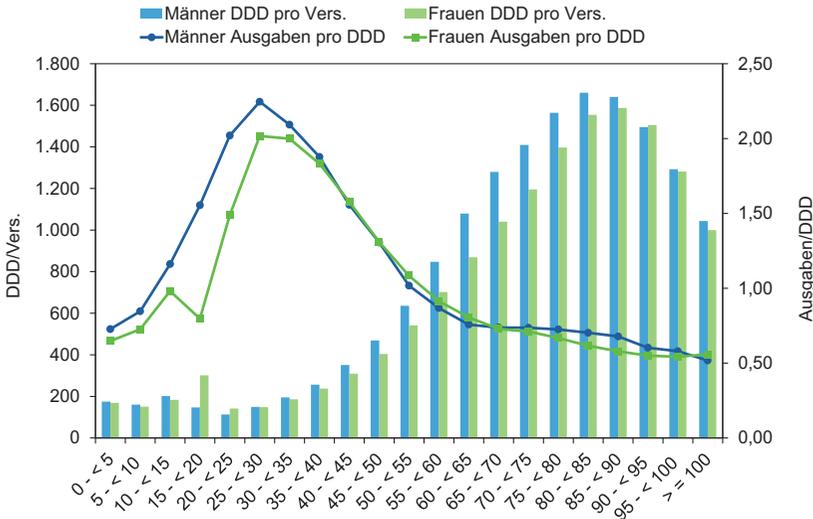
Tabelle 2.2.3 Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben in Euro pro DDD der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht im Jahr 2013

Alter in Jahren	Versicherte	verordnete DDD	DDD pro Vers.	Ausgaben pro DDD in €
Männer				
0 bis unter 5	156.161	27.299.948,37	174,82	0,73
5 bis unter 10	146.513	23.584.870,02	160,97	0,85
10 bis unter 15	136.718	27.556.232,28	201,56	1,16
15 bis unter 20	132.919	19.523.920,61	146,89	1,55
20 bis unter 25	136.053	15.419.693,88	113,34	2,02
25 bis unter 30	137.239	20.551.981,49	149,75	2,25
30 bis unter 35	145.105	28.317.967,42	195,16	2,09
35 bis unter 40	121.282	31.137.453,69	256,74	1,88
40 bis unter 45	138.513	48.668.091,35	351,36	1,56
45 bis unter 50	187.676	87.993.286,91	468,86	1,31
50 bis unter 55	206.214	131.169.784,67	636,09	1,02
55 bis unter 60	201.938	171.044.681,67	847,02	0,87
60 bis unter 65	201.073	217.071.615,66	1.079,57	0,76
65 bis unter 70	170.230	217.785.875,95	1.279,36	0,74
70 bis unter 75	211.732	298.413.409,45	1.409,39	0,74
75 bis unter 80	171.650	268.379.415,74	1.563,53	0,73
80 bis unter 85	92.968	154.353.087,70	1.660,28	0,70
85 bis unter 90	53.619	87.918.455,36	1.639,69	0,68
90 bis unter 95	17.680	26.434.981,91	1.495,19	0,60
95 bis unter 100	2.155	2.785.543,18	1.292,60	0,58
100 und älter	391	408.082,32	1.043,69	0,52

Tabelle 2.2.3 Fortsetzung

Alter in Jahren	Versicherte	verordnete DDD	DDD pro Vers.	Ausgaben pro DDD in €
Frauen				
0 bis unter 5	147.753	25.029.748,49	169,40	0,65
5 bis unter 10	138.239	20.862.378,94	150,92	0,73
10 bis unter 15	133.189	24.458.562,92	183,64	0,98
15 bis unter 20	180.423	54.411.380,76	301,58	0,80
20 bis unter 25	198.329	28.080.223,77	141,58	1,49
25 bis unter 30	203.157	30.065.787,76	147,99	2,02
30 bis unter 35	206.811	38.516.471,91	186,24	2,00
35 bis unter 40	196.348	46.668.707,22	237,68	1,83
40 bis unter 45	236.992	73.233.433,32	309,01	1,58
45 bis unter 50	334.676	135.262.096,26	404,16	1,31
50 bis unter 55	362.428	196.115.425,00	541,12	1,08
55 bis unter 60	345.811	242.674.174,80	701,75	0,91
60 bis unter 65	335.443	291.414.623,44	868,75	0,81
65 bis unter 70	283.737	295.050.822,17	1.039,87	0,73
70 bis unter 75	369.401	441.498.098,38	1.195,17	0,71
75 bis unter 80	293.867	410.456.598,92	1.396,74	0,67
80 bis unter 85	162.261	252.164.670,21	1.554,07	0,62
85 bis unter 90	128.261	203.535.855,63	1.586,89	0,58
90 bis unter 95	66.595	100.222.117,40	1.504,95	0,55
95 bis unter 100	11.166	14.308.888,60	1.281,47	0,54
100 und älter	2.400	2.398.954,70	999,56	0,56

Abbildung 2.2.3 Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben in Euro pro DDD der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht im Jahr 2013



Neben den verordneten Fertigarzneimitteln, für die bei der BARMER GEK im Jahre 2013 rund 4,2 Mrd. Euro an Ausgaben anfielen, darf der Markt der zusätzlichen Verordnungen nicht außer Acht gelassen werden, der von den individuell hergestellten Rezepturen über die einzeln importierten Präparate bis hin zu den verordnungsfähigen homöopathischen Mitteln reicht. Insgesamt wurden hierfür weitere 456 Millionen Euro ausgegeben, ein Anteil also, der etwa 10% der sonstigen Arzneimittelausgaben entspricht (s. Tabelle 2.2.4). Allein für die etwa 400.000 Rezepturen, die typischerweise zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen eingesetzt werden, kommen 400 Millionen zusammen, im Schnitt bedeutet dies Kosten von rund 1.000 Euro pro Rezeptur. Dieses Kostensegment wächst immer weiter an und sollte daher weiterhin aufmerksam analysiert werden. Derlei differenzierte Analysen sind nur auf der Basis solcher Daten möglich, wie sie von der BARMER GEK zur Verfügung gestellt werden.

Tabelle 2.2.4 Abgerechnete Sonder-Pharmazentralnummern der BARMER GEK im Jahr 2013

Name	Ausgaben 2013 in €	verordnete Einheiten 2013
Individuell hergestellte parenterale Lösungen mit Monoklonalen Antikörpern	227.964.300,55	87.967
Zytostatika-Zubereitungen	173.652.334,38	328.140
Individuell hergestellte Rezepturen	45.417.301,84	1.103.975
Verbandmittel/Pflaster ohne PZN	2.171.049,61	23.850
Einzelimport	2.034.476,94	5.769
Methadon-Zubereitungen	1.647.826,73	209.806
Hilfsmittel ohne PZN und ohne Hilfsmittelnummer	1.192.348,49	89.644
Verschreibungspfl. Arzneimittel ohne PZN	579.388,11	9.153
Beschaffungskosten	556.112,36	115.117
Nicht verschreibungspfl. Arzneimittel ohne PZN	187.137,67	10.745
Diamorphingestützte Behandlung*	110.176,84	428
Stückelung	100.696,06	945
Mietgebühren für Hilfsmittel	45.588,19	12.173
Sonstige 9999er PZN	33.832,59	19.324
Homöopathika ohne PZN	16.849,15	1.068
Gesamt	455.709.419,51	2.018.104

*zumeist Sammelrezepte (monatlich)

Eine Übersicht über die einzelnen Marktsegmente macht deutlich, in welchen Bereichen vor allem hohe Ausgaben für die BARMER GEK anfallen (s. Tabelle 2.2.5).

Generika spielen natürlich in der Zwischenzeit eine dominierende Rolle bei der Menge der verordneten Packungen und Mengen. Auf diese Gruppe entfallen 75% der verordneten Packungen und 79% der verordneten Mengen – die Ausgaben liegen bei 35,1%. In diesem Bereich sind ohne Zweifel weitere Möglichkeiten der Effizienzoptimierung gegeben, wenn der Anteil der Generika um weitere 10% erhöht werden würde. Aber schon jetzt werden bei der BARMER GEK erhebliche Einsparvolumina

genutzt, die circa 343 Mio. Euro betragen. Dennoch bestehen weitere Effizienzreserven, insbesondere im Bereich der verordneten Me-too-Originalpräparate. Nahezu alle lassen sich vollständig durch verfügbare und bewährte Wirkstoffe substituieren, die bereits seit vielen Jahren als Generika angeboten werden. Insgesamt 4,4 % der Packungen und 4,6 % der verordneten Mengen entfallen auf diese Gruppe der teuren „Scheininnovationen“, die Ausgaben für die BARMER GEK betragen 10,6 % der Gesamtausgaben. Es scheint keineswegs illusorisch, die Hälfte dieser Ausgaben dadurch einzusparen, dass an Stelle der Me-too-Präparate deutlich kostengünstigere Generika verordnet werden – eine solche Umstellung machte ein Rationalisierungspotenzial von rund 220 Millionen Euro möglich. Es kann nur empfohlen werden, den Ärztinnen und Ärzten eine solche Umstellung durch einschlägig bekannte Beratungskonzepte nahezu legen. Besonders bei dieser Arzneimittelgruppe wäre übrigens die Bestandsmarktprüfung sinnvoll gewesen, viele dieser Mittel hätten die Prüfung als Teil der AMNOG-Prozedur nicht mit einem positiven Ergebnis abgeschlossen, sondern wären einer bestehenden Festbetragsgruppe mit niedrigeren Preisen zugeordnet worden. Und man sollte sich nicht in Sicherheit wiegen, dass diese Mittel nach dem Auslaufen des Patentschutzes vom Markt verschwinden würden – sie werden uns als umsatzträchtige Produkte auch als Generika erhalten bleiben! Die Einsparmöglichkeiten in diesem Segment übertreffen bei Weitem die Einsparpotenziale durch die Prüfung der neu zugelassenen Arzneimittel nach dem AMNOG-Prozess, die derzeit auf etwa 180 bis 200 Millionen Euro für die gesamte GKV geschätzt werden. Die „Bestandsmarktreserve“ dürfte derzeit das 10-fache betragen!

Dass die Festbetragsregelung im Markt durchaus Bedeutung hat, zeigt ihr Anteil am Gesamtmarkt: 78 % der Verordnungen fallen auf Packungen, deren Preise unter dem Festbetrag liegen, bei den Verordnungsmengen sind es sogar 82 %. Der Umsatzanteil beträgt natürlich deutlich weniger, nämlich 37,5 %, weil es sich in den meisten Fällen um Festbeträge handelt, die sich an den Generikapreisen im Markt orientieren. In der Zwi-

schenzeit „konkurrieren“ allerdings Rabattverträge und Festbetragsregelungen miteinander – die Rabattverträge sind wirtschaftlich gesehen ohne Zweifel die in der Zwischenzeit erfolgreichere Variante.

Die auffälligste Kosten-Verordnungsmengen-Relation ist aber bei den sog. Spezialpräparaten festzustellen. Hierzu gehören vor allem Biologika und gentechnologisch hergestellte Mittel zur Behandlung von Diabetes, Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Enzymmangelkrankungen oder onkologischer Erkrankungen. Mit einigen dieser neuen Mittel ist ohne Zweifel ein therapeutischer Fortschritt für die Patientinnen und Patienten verbunden, sie sind demnach als Mittel einzustufen, die einen therapeutischen Zusatznutzen anbieten. Allerdings: Eine sorgfältige Differenzierung anhand von Studien ist notwendig – die Kosten wachsen nämlich schneller als die Anzahl der Nutzennachweise.

Bei der BARMER GEK macht dieses Segment immerhin 36% der Ausgaben für 3,3% der Packungsmengen und 2,8% der verordneten DDD aus, ein Drittel der Gesamtausgaben entfällt auf gerade einmal rund 3% der Verordnungen. Insgesamt geht es um 2,6 Millionen Packungen und Ausgaben in Höhe von 1,5 Mrd. Euro – allein der Durchschnittspreis pro Packung von rund 575 Euro und dem einer Tagesdosierung von 11,20 Euro lässt das hochpreisige Segment erkennen. Bei vielen der neuen Mittel liegen die Tagesdosierungskosten aber weit höher (für das Krebsmittel Abirateron z. B. 138 Euro).

Tabelle 2.2.5 Marktsegmente der BARMER GEK im Jahr 2013

	Ausgaben 2013 in €	Anteil in %	Packungen 2013	Anteil in %	verordnete DDD 2013	Anteil in %
Generika (nach WIdO)						
nicht generikafähig	2.126.522.598,89	51,11	11.069.079	13,76	592.421.537,86	12,26
patentfreies Original (oder Quasi-Original)	573.187.176,97	13,78	9.272.303	11,53	438.847.127,52	9,08
Generikum	1.461.313.134,52	35,12	60.106.538	74,71	3.800.978.734,87	78,66
Me-too inklusive Spezialpräparate ohne Generika (nach WIdO)						
kein Me-too-Präparat	3.720.499.443,06	89,41	76.931.860	95,63	4.610.469.409,55	95,41
Me-too-Präparat	440.523.467,27	10,59	3.516.060	4,37	221.777.990,74	4,59
Festbetrag (nach WIdO)						
Kein Festbetrag	2.600.602.288,21	62,50	17.309.679	21,52	866.450.134,21	17,93
Festbetrag	1.560.420.622,16	37,50	63.138.241	78,48	3.965.797.266,04	82,07
Spezialpräparate (nach WIdO)						
kein Spezialpräparat	2.665.142.008,13	64,05	77.836.406	96,75	4.699.038.977,48	97,24
Spezialpräparat	1.495.880.902,24	35,95	2.611.514	3,25	133.208.422,70	2,76

Die folgenden drei Tabellen 2.2.6, 2.2.7 und 2.2.8 stellen die gerade beschriebenen Marktsegmente in den Ausgaben für die Top 20 Arzneimittel in jedem dieser drei Segmente dar, welche zulasten der BARMER GEK im Jahre 2013 verordnet wurden (s. auch die Tabellen 2.2.13 bzw. 2.2.14).

Tabelle 2.2.6 Top 20 der Generika-Präparate der BARMER GEK im Jahr 2013

Präparate-Kurzname	Ausgaben 2013 in €	Anteil an den Gesamtausgaben in %
Pantoprazol dura®	33.839.299,33	0,81%
Simvastatin/Simva Aristo®	28.827.587,13	0,69%
Novaminsulfon Lichtenstein	25.422.458,45	0,61%
Metoprolol/-succ.-1 A Pharma®	23.780.246,63	0,57%
Ramipril-ISIS®	23.105.961,06	0,56%
Bisoprolol-ratiopharm®	22.665.571,21	0,54%
Omeprazol Heumann	21.926.172,61	0,53%
Tilidin comp. STADA®	17.125.046,55	0,41%
Ibuprofen®	15.885.540,35	0,38%
L-Thyroxin Winthrop®	15.232.896,48	0,37%
Torasemid-1 A Pharma®	14.781.353,40	0,36%
Amlodipin Dexcel	14.151.703,70	0,34%
Metformin axcount	12.502.448,30	0,30%
Actrapid® human	12.364.630,18	0,30%
L-Thyroxin Henning®	12.125.899,66	0,29%
RamiLich® comp	11.579.508,49	0,28%
Valsartan HEXAL®	10.403.562,49	0,25%
Diclac®	9.897.783,82	0,24%
Gamunex®	8.910.268,08	0,21%
SalbuHEXAL®	8.856.527,13	0,21%
Gesamt Top 20	343.384.465,05	8,25%

Die ausgabenstärksten Generika (hier nach Listenpreisen ausgewiesen – für die meisten dieser Generika dürften im Rahmen von Rabattverträgen deutlich andere Ausgaben anfallen) sind alle samt Präparate, die bei Volkskrankheiten wie Herz-Kreislaufkrankheiten, zu hohem Cholesterinspiegel, Diabetes oder Schilddrüsenerkrankungen langjährig verordnet werden. Es befinden sich aber auch Schmerzmittel wie Novaminsulfon, Tilidin comp, Ibuprofen® oder Diclac® darunter. Neben den kostengünstigen Generika, die bei chronischen Volkskrankheiten eingesetzt werden, ist das Immunglobulin Gamunex® in dieser Liste eher untypisch. Es wird wie

andere Immunglobuline zur Substitution bei Immunmangelerkrankungen oder zur Immunmodulation, z. B. bei Guillain-Barré-Syndrom oder beim Kawasaki-Syndrom, angewendet. Die Tagesdosierungskosten sind mit rund 123 Euro erheblich. Auffällig sind die hohen Ausgaben für Magenmittel wie Pantoprazol und Omeprazol, die nach Meinung vieler Experten oftmals unnötig breit eingesetzt werden (vgl. dazu Kapitel 3.3).

Die Tabelle 2.2.7 zeigt den noch immer bestehenden Problembereich der Verordnung von Me-too-Präparaten, von Arzneimitteln also, die zwar die Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz aufgrund des Nachweises von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischer Qualität im Rahmen einer absoluten, also nur auf dieses eine Produkt bezogenen Entscheidung erreichen konnten, die aber im Vergleich zu bereits vorhandenen Arzneimitteln keinen zusätzlichen Nutzen für die Patientinnen und Patienten versprechen. Sie gehören damit in die Gruppe der „ökonomischen“ oder „kommerziellen“ Innovationen, also der Gruppe von Neuerungen, die vor allem in umsatzstarken Indikationsbereichen „mitprofitieren“ möchten – daher auch der englische Begriff „me too“ („ich will auch“ mitverdienen). Die meisten dieser Arzneimittel werden bereits seit Jahren kritisch bewertet, Lyrica[®], Abilify[®], Seroquel[®], Inegy[®] oder Targin[®] sind typische Mittel, für die seit langer Zeit aber auch aktuell ein Austausch hin zu kostengünstigeren und bewährten Arzneimitteln empfohlen wird (s. z. B. Me-too-Liste KVNO, Stand 01.04.2014).

So können z. B. Lyrica[®] durch Lamotrigin-haltige Generika, Targin[®] durch Morphanton[®], Abilify[®] durch Risperidon-haltige Generika, Inegy[®] durch Simvastatin-haltige Generika, Neupro[®] durch Pramipexol-haltige Generika, Rasilez[®] durch Valsartan-haltige Generika, Ciprallex[®] durch Citalopram-haltige Generika usw. substituiert werden (Schwabe & Paffrath, 2013).

Tabelle 2.2.7 Top 20 der Me-too-Präparate der BARMER GEK nach Ausgaben im Jahr 2013 mit Substitutionswirkstoffen nach KVNO (Stand 01.04.2014)

Präparate-Kurzname	Substitutionswirkstoff	Ausgaben 2013 in €	Anteil an den Gesamtausgaben in %
Lyrica®	z.B. Lamotrigin	47.244.403,54	1,14
Targin®	z.B. Morphin	21.606.796,85	0,52
Abilify®	z.B. Risperidon	20.183.994,51	0,49
Inegy®	z.B. Simvastatin	18.759.579,12	0,45
Neupro®	z.B. Pramipexol	9.127.550,29	0,22
Faslodex®	z.B. Anastrozol	8.691.894,30	0,21
Cipralextm	z.B. Citalopram	8.559.142,25	0,21
Azilect®	z.B. Selegilin	6.346.419,20	0,15
Multaq®	z.B. Flecainid	4.406.203,05	0,11
Rasilez®	z.B. Valsartan	3.525.976,27	0,08
Fraxiparin®	z.B. Enoxaparin Natrium	2.967.066,95	0,07
Adenuric®	z.B. Allopurinol	2.884.727,22	0,07
Zemplar®	z.B. Calcitrol	1.686.619,87	0,04
Rasilez HCT®	z.B. Valsartan HCT	1.386.903,02	0,03
Remodulin®	z.B. Iloprost	1.007.157,24	0,02
Avamys®	z.B. Budesonid	808.313,28	0,02
Zebinix®	z.B. Carbamazepin	755.961,79	0,02
Firmagon®	z.B. Leuprorelin	587.350,21	0,01
Sympal®	z.B. Ibuprofen	527.330,39	0,01
Allegro®	z.B. Sumatriptan	305.765,46	0,01
Gesamt Top 20		161.369.154,81	3,88

Zusätzlich haben einige dieser Präparate schon seit längerer Zeit den Patentschutz verloren und deshalb generische Konkurrenz bekommen – auch dies ist ein Gesichtspunkt, der dafür spricht, diese teuren Originalpräparate nicht mehr zu verordnen. Allerdings: Auch wenn sie als Generika kostengünstiger verordnet werden können, werden sie dadurch nicht nützlicher! Gerade im Zusammenhang mit diesen Mitteln wird aber auch klar, dass die Bestandsmarktprüfung von besonderer Wichtigkeit ist,

weil alle diese Produkte in einem AMNOG-Verfahren als Mittel identifiziert würden, die keinen Zusatznutzen in der Patientenversorgung zeigen. Das Einsparpotenzial bei den Me-too-Präparaten ist nach wie vor erheblich.

Bei den Spezialpräparaten (s. Tabelle 2.2.8) entfallen auf die 20 umsatzstärksten Mittel mit 721 Millionen Euro bereits 17,3% der Arzneimittelgesamtausgaben bei der BARMER GEK. Führend sind mit den Biologika Humira® und Enbrel® zwei TNF-Antagonisten, die als echter Fortschritt für die Behandlung von rheumatoider Arthritis bewertet werden. Sie sollten allerdings erst dann eingesetzt werden, wenn mit konventionellen Basistherapeutika, darunter vor allem Methotrexat, kein ausreichender Behandlungserfolg erreicht werden konnte. Das Präparat Rebif® auf Platz 3 gehört zu den Beta-Interferonen, die bei der Behandlung von Multipler Sklerose angewendet werden. In das gleiche Indikationsgebiet gehören auch Copaxone®, Gilenya®, Betaferon® und Tysabri®. Xarelto® ist ein relativ neues Produkt zur Thrombozytenaggregationshemmung (s. auch Kapitel 3.1), Glivec® ein Mittel, das bei einer ganzen Reihe von Krebserkrankungen eingesetzt wird.

Insgesamt kristallisieren sich bei diesen hochpreisigen Präparaten Indikationsgebiete wie Onkologie, MS, Rheumatoide Arthritis und auch Psoriasis heraus, bei denen solche biologischen Antikörper vor allem gegen Autoimmunerkrankungen zur Anwendung kommen. Die Ausgaben für diese Mittel sind beträchtlich – die Tagesdosierungskosten liegen zwischen 30 und 70 Euro. Bei manchen dieser Mittel ist ein Nutzen für die Patientinnen und Patienten zu erwarten, allerdings müssen auch die z. T. schweren unerwünschten Wirkungen berücksichtigt werden. Bei dem MS-Mittel Tysabri® (Wirkstoff Natalizumab, Tagesdosierungskosten etwa 70 Euro) kann es z. B. zu einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) kommen oder auch zu einer Virusinfektion, die oft zum Tod oder zu einer schweren Behinderung führt. Aus diesem Grund wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss ein Therapiehinweis zur rationalen und wirtschaftlichen Verordnung publiziert. Zu Beginn seiner Vermarktung

war das Mittel von vielen MS-Experten als neues Mittel der Wahl propagiert worden – die dann später erkannten unerwünschten Wirkungen haben mittlerweile zu einer Ernüchterung geführt. Neue Arzneimittel müssen sich eben zunächst bewähren, bevor sie mit optimistisch klingenden Empfehlungen vermarktet werden. Eine ausführliche Analyse der Verordnungskarakteristika bei MS folgt im Kapitel 3.2.

Tabelle 2.2.8 Top 20 der Spezialpräparate der BARMER GEK im Jahr 2013 (ohne Mittel, die in Rezepturen verarbeitet werden)

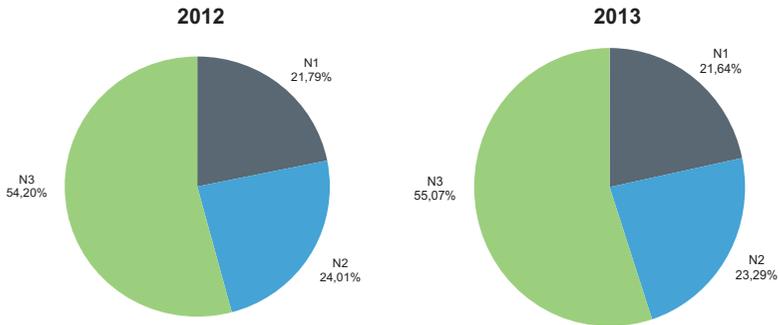
Präparate-Kurzname	Ausgaben 2013 in €	Anteil an den Gesamtausgaben in %
Humira®	109.564.683,92	2,63%
Enbrel®	70.753.166,35	1,70%
Rebif®	51.019.054,17	1,23%
Copaxone®	50.929.746,11	1,22%
Avonex®	47.712.486,84	1,15%
Xarelto®	39.785.165,58	0,96%
Glivec®	37.833.883,32	0,91%
Zytiga®	37.300.185,58	0,90%
Clexane®	33.679.471,20	0,81%
Remicade®	32.659.867,57	0,78%
Truvada®	27.038.956,46	0,65%
Gilenya®	26.687.420,35	0,64%
Betaferon®	26.001.149,71	0,62%
Revlimid®	25.603.335,61	0,62%
Tysabri®	21.426.066,90	0,51%
Neulasta®	21.136.246,00	0,51%
Prograf®	17.817.529,43	0,43%
Simponi®	15.504.259,41	0,37%
Tracleer®	14.533.011,27	0,35%
Afinitor®	13.704.674,66	0,33%
Gesamt Top 20	720.690.360,44	17,32%

Bei der Analyse der verordneten Packungsgrößen fällt erneut eine Steigerung der Großpackungen auf (N3 +6,5%). 2013 wurden 55% aller Packungen als N3-Packung verordnet, sicherlich ein Effekt der Generika-Verordnungen, die häufig als Dauermedikation eingesetzt werden. Diese können daher als wirtschaftliche Verordnung betrachtet werden, wenn sich die Therapie als wirksam und verträglich herausgestellt hat. Als Anfangstherapie sind Großpackungen ungeeignet, weil zunächst geprüft werden sollte, ob die Patientinnen und Patienten das verordnete Arzneimittel auch „vertragen“. Wenn nämlich gleich zu Beginn Großpackungen verordnet werden und das Mittel wegen Unverträglichkeiten wieder abgesetzt werden muss, sind solche Verordnungen unwirtschaftlich und letztlich Verschwendung. Daher ist die Auswahl der richtigen Packungsgröße auch eine Entscheidung für die Einhaltung des Wirtschaftlichkeitsgebotes in der vertragsärztlichen Versorgung. Genauere Daten zu den Wirkstoffen, die in Großpackungen verordnet werden, sind in Tab. 3 im Anhang aufgelistet.

Tabelle 2.2.9 Anzahl verordneter Packungen nach Normgrößen in den Jahren 2012 und 2013 der BARMER GEK (Anzahl Präparate mit Normgröße 2012: 50.932 und 2013: 50.497)

Packungsgröße	2012	(Anteil in %)	2013	(Anteil in %)	Änderung zum Vorjahr in %
N1	16.095.335	(21,79)	16.755.789	(21,64)	+ 4,10
N2	17.733.203	(24,01)	18.032.540	(23,29)	+ 1,69
N3	40.038.023	(54,20)	42.636.376	(55,07)	+ 6,49
Gesamt	73.866.561		77.424.705		+ 4,82

Abbildung 2.2.4 Verteilung der verordneten Packungen nach Normgrößen der BARMER GEK in den Jahren 2012 und 2013

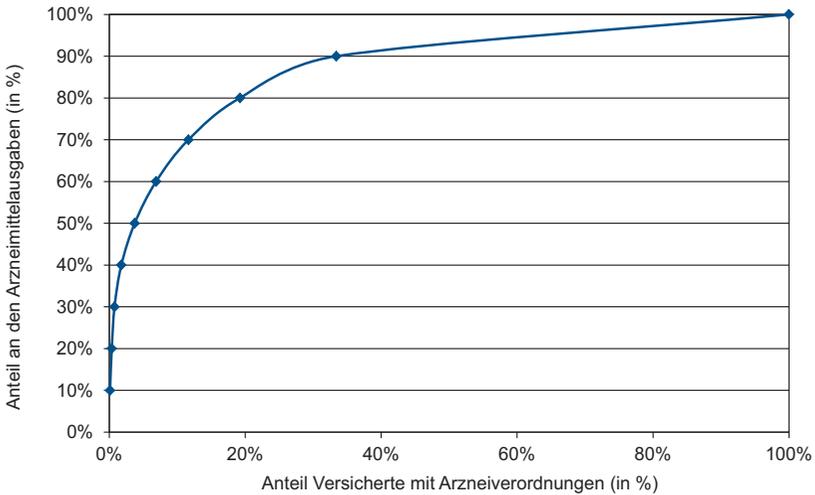


Es sind nicht nur zwischen den männlichen und weiblichen Versicherten der BARMER GEK Auffälligkeiten bezüglich der Verordnungsmengen und Ausgaben zu erkennen (Männer bekommen im Schnitt pro Kopf mehr und auch die teureren Arzneimittel als Frauen), sondern auch in der prozentualen Kostenverteilung über alle Versicherten, die Arzneimittel verordnet bekommen haben (insgesamt 7,1 Millionen von insgesamt 9,1 Millionen (s. Tabelle 2.2.2)). So entfallen 30 % aller Ausgaben auf 0,77 % der Versicherten mit einer Arzneimittelverordnung bzw. auf 0,6 % aller Versicherten. 50 % aller Ausgaben entfallen auf gerade einmal 3,74 % der Versicherten mit einer Arzneimitteltherapie, berechnet auf alle Versicherten sind es sogar nur 2,91 %. Die Relation für 80 % der Ausgaben liegt bei 19,2 % vs. 15 %, die für 90 % der Ausgaben bei 33,4 % vs. 26 %. Dies macht deutlich, dass auf relativ kleine Gruppen von Versicherten hohe Ausgaben in der Arzneimittelversorgung entfallen.

Tabelle 2.2.10 Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2013

Anteil an den Arzneimittelausgaben Gesamt: 4.161.022.910,37€	Anteil Personen mit Arzneimittelausgaben (n=7.105.116)	Anteil Versicherte (n=9.130.984)
10%	0,11% (n=7.720)	0,08%
20%	0,36% (n=25.464)	0,28%
30%	0,77% (n=54.786)	0,60%
40%	1,77% (n=125.665)	1,38%
50%	3,74% (n=265.997)	2,91%
60%	6,89% (n=489.402)	5,36%
70%	11,65% (n=827.451)	9,06%
80%	19,23% (n=1.366.015)	14,96%
90%	33,39% (n=2.372.490)	25,98%
100%	100,00% (n=7.105.116)	77,81%

Abbildung 2.2.5 Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2013



2.2.1 Produktbezogene Auswertungen

Was sind nun die Top-Präparate nach Umsatz, Verordnungen und Tagesdosierungsmengen bei der BARMER GEK im Jahre 2013 und wie stellen sich die Veränderungen dar?

Um einen Bezug zum Gesamtmarkt herstellen zu können, werden in der Tabelle 2.2.11 die Gesamtumsätze der in Deutschland umsatzstärksten 20 Arzneimittel dargestellt. Da die BARMER GEK nach Versicherten nach wie vor die größte gesetzliche Krankenkasse in Deutschland ist, kann es nicht erstaunen, dass sich bei der Auflistung der umsatzstärksten Mittel der BARMER GEK viele Mittel aus der Umsatzliste der Industrie wiederfinden.

Wo liegen die Unterschiede? Gleichartig sind zunächst einmal viele Spezialpräparate wie Humira[®], Enbrel[®], Rebif[®] usw. (s. auch Erläuterungen zu Tabelle 2.2.8). Der auffälligste Unterschied liegt in der Nennung von Generika auf der BARMER GEK Umsatzliste – Pantoprazol Dura[®] und Simvastatin/Simva Aristo[®] kommen in den Umsatzstatistiken der Industrie nicht auf die vorderen Plätze. Diese Generika sind allerdings ohne Zweifel Präparate mit nützlichen Inhaltsstoffen, obwohl beide, Pantoprazol als Protonenpumpeninhibitor (PPI) und Simvastatin als Mittel zur Cholesterinsenkung, möglicherweise zu häufig eingesetzt werden. Möglicherweise sind aber die Verordnungen beider Mittel durch Rabattverträge gesteuert, sodass der Umsatz bei der BARMER GEK zwar rechnerisch nachvollziehbar ist, bei den realen Belastungen aber deutlich unter diesen Umsatzwerten liegt. Schwer nachvollziehbar ist dagegen der hohe Umsatz des Mittels Cymbalta[®] bei der BARMER GEK, das als Analogpräparat (Me-too) klassifiziert wurde. Durch die Substitution z. B. mit Venlafaxin AbZ könnten die Cymbalta[®]-Tagesdosierungskosten von rund 3 Euro auf 0,35 Euro gesenkt werden. Statt der BARMER GEK Ausgaben von rund 26,8 Millionen Euro würden dann nur noch 3 Millionen Euro anfallen, eine Verringerung also von rund 90%. Diese Position sollte daher weiter analysiert werden.

Tabelle 2.2.11 Industriumsätze der führenden Arzneimittel in Deutschland im Jahr 2013 (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen)

Rang	Präparat (Wirkstoff)	Anwendungsgebiet	Umsatz 2013 in Mio. €	[+ / -] gegenüber 2012 in %
1	Humira® (Adalimumab)	Rheuma u.a.	606,6	+ 21,0
2	Enbrel® (Etanercept)	Rheuma u.a.	346,2	+ 0,2
3	Xarelto® (Rivaroxaban)	Prophylaxe v. venösen Thromboembolien (VTE)	273,9	+ 195,7
4	Lyrica® (Pregabalin)	Epilepsie/Neuropathie	256,0	+ 10,5
5	Glivec® (Imatinib)	Leukämie u.a.	255,9	+ 4,6
6	Rebif® (Interferon β -1a)	MS	251,0	+ 9,0
7	Spiriva® (Tiotropium)	COPD	247,6	- 1,7
8	Zytiga® (Abirateron)	Prostatakrebs	243,1	+ 94,6
9	Copaxone® (Glatiramer)	MS	223,8	+ 35,0
10	Lucentis® (Ranibizumab)	Netzhauterkrankungen	217,2	- 6,9
11	Avonex® (Interferon β -1a)	MS	206,5	+ 7,5
12	Lantus® (Analog-Insulin)	Diabetes	178,5	+ 13,6
13	Gilenya® (Fingolimod)	MS	171,2	+ 78,7
14	Symbicort® (β -2-Agonist + Corticoid)	Asthma/COPD	167,6	+ 1,2
15	Truvada® (Emtricitabin + Tenofovir)	HIV/AIDS	157,0	- 3,7
16	Remicade® (Infliximab)	Rheuma u.a.	148,0	+ 17,4
17	Viani® (β -2-Agonist + Corticoid)	Asthma/COPD	147,5	+ 7,2
18	Revlimid® (Lenalidomid)	Myelom	146,3	+ 12,3
19	Clexane® (Enoxaparin)	Thromboembolien	134,1	+ 6,5
20	Targin® (Oxycodon + Naloxon)	Starke Schmerzen	132,4	+ 4,7
Gesamtmarkt Industriumsatz 2013			28.058,4	+ 4,9
Gesamtpackungsmarkt 2013			1,55 Mrd. Packungen	+ 5,3

Quelle: nach IMS, 2014

Tabelle 2.2.12 Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2013 (Top 20 nach Ausgaben (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen))

Präparate-Kurzname	Ausgaben in €	Anteil an den Gesamtausgaben in %	Rang 2013	(2012)
Humira®	109.564.683,92	2,63	1	(1)
Enbrel®	70.753.166,35	1,70	2	(2)
Rebif®	51.019.054,17	1,23	3	(5)
Copaxone®	50.929.746,11	1,22	4	(3)
Avonex®	47.712.486,84	1,15	5	(4)
Lyricea®	47.244.403,54	1,14	6	(6)
Xarelto®	39.785.165,58	0,96	7	(44)
Symbicort®	38.185.861,49	0,92	8	(9)
Glivec®	37.833.883,32	0,91	9	(7)
Spiriva®	37.579.877,96	0,90	10	(8)
Zytiga®	37.300.185,58	0,90	11	(23)
Pantoprazol dura®	33.839.299,33	0,81	12	(48)
Clexane®	33.679.471,20	0,81	13	(10)
Remicade®	32.659.867,57	0,78	14	(12)
Simvastatin/Simva Aristo®	28.827.587,13	0,69	15	(66)
Truvada®	27.038.956,46	0,65	16	(14)
Cymbalta®	26.799.528,41	0,64	17	(17)
Gilenya®	26.687.420,35	0,64	18	(28)
Lantus®	26.449.875,31	0,64	19	(16)
Betaferon®	26.001.149,71	0,62	20	(13)

Bei den Auflistungen der Verordnungen nach Packungsmengen (s. Tabelle 2.2.13) wird deutlich, dass vor allem generische Produkte aufgelistet sind. Dies spricht dafür, dass der Hauptanteil der Verordnungen bei chronischen Erkrankungen anfällt, die heute üblicherweise mit bewährten Wirkstoffen behandelt werden, die schon lange Zeit patentfrei sind und daher auch als kostengünstige Generika angeboten werden. Hierzu gehören bei Herz-Kreislaufkrankungen z. B. Ramipril, Amlodipin, Metoprolol, Bisoprolol, Enalapril, Valsartan, Furosemid und HCT, bei Dia-

betes z. B. Metformin. Ausnahmen bilden die beiden Schilddrüsenmittel L-Thyroxin Henning® und Euthyrox®, beides noch Originalpräparate. Die Nennung dieser beiden Mittel deutet auch darauf hin, dass in Deutschland besonders häufig auch Schilddrüsenerkrankungen behandelt werden oder behandelt werden müssen. Die Diskussion darüber, ob eine entsprechende Prävention mit jodhaltigen Mitteln diesen Anteil der Schilddrüsentherapeutika senken und damit die Ausgaben verringern könnten, sollte sicherlich intensiv geführt werden. In der Auflistung werden zwei Protonenpumpenhemmer (PPIs) genannt, Pantoprazol und Omeprazol. Diese Verordnungsmengen sind immer wieder kontrovers diskutiert worden, ein Spezialkapitel beschäftigt sich daher mit dieser Wirkstoffgruppe.

Die z. T. drastischen Veränderungen der Verordnungshäufigkeiten sind ohne Zweifel auf Rabattverträge zurückzuführen, die im Jahre 2013 andere Hersteller als im Jahre 2012 berücksichtigen. Die gleichen Hinweise gelten für die Tabelle 2.2.14. Hier sind die Tagesdosierungsmengen für die meistverordneten Wirkstoffe aufgelistet. Auch hier gibt es viele Veränderungen der Rangfolge und Änderungen der DDD gegenüber dem Jahr 2012 – wahrscheinlich ebenso eine Folge veränderter Rabattverträge bei der BARMER GEK.

Tabelle 2.2.13 Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2013 (Top 20 nach Anzahl der Verordnungen (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen))

Präparate-Kurzname	Anzahl Verordnungen	Anteil an den Gesamtverordnungen in %	Rang 2013	(2012)
Ramipril-ISIS®	1.745.723	2,22	1	(3)
Novaminsulfon Lichtenstein	1.686.995	2,14	2	(5)
Bisoprolol-ratiopharm®	1.602.520	2,04	3	(1)
Metoprolol/-succ.-1 A Pharma®	1.515.980	1,93	4	(2)
Simvastatin/Simva Aristo®	1.401.331	1,78	5	(14)
Pantoprazol dura®	1.269.713	1,61	6	(16)
Amlodipin Dexcel	1.155.978	1,47	7	(7)
Ibuflam®	1.129.827	1,44	8	(6)
L-Thyroxin Winthrop®	1.012.330	1,29	9	(22)
Omeprazol Heumann	961.459	1,22	10	(20)
Torasemid-1 A Pharma®	919.336	1,17	11	(11)
Metformin axcount	820.223	1,04	12	(30)
L-Thyroxin Henning®	787.704	1,00	13	(4)
Diclac®	755.741	0,96	14	(10)
Allopurinol Heumann	597.441	0,76	15	(42)
Ibu-1 A Pharma®	568.948	0,72	16	(159)
SalbuHEXAL®	526.888	0,67	17	(31)
Rami Lich® comp	500.300	0,64	18	(18)
Amoxi-1 A Pharma®	495.473	0,63	19	(33)
Euthyrox®	444.465	0,56	20	(8)

Tabelle 2.2.14 Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2013 (Top 20 nach Anzahl der verordneten DDD (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen)

Präparate-Kurzname	verordnete DDD	Anteil an allen verordneten DDD in %	Rang 2013	(2012)
Ramipril-ISIS®	377.236.204,00	7,81	1	(1)
Pantoprazol dura®	149.015.378,00	3,08	2	(7)
Amlodipin Dexcel	144.565.760,00	2,99	3	(3)
Simvastatin/Simva Aristo®	123.054.729,00	2,55	4	(10)
Omeprazol Heumann	98.144.161,00	2,03	5	(16)
Metoprolol/-succ.-1 A Pharma®	83.617.144,68	1,73	6	(6)
Bisoprolol-ratiopharm®	80.280.887,50	1,66	7	(5)
Torasemid-1 A Pharma®	74.176.427,40	1,54	8	(9)
L-Thyroxin Winthrop®	57.288.446,04	1,19	9	(36)
Metformin axcount	49.486.975,50	1,02	10	(41)
Enalapril AbZ	49.112.950,00	1,02	11	(14)
Rami Lich® comp	48.872.010,00	1,01	12	(15)
Candesartan Heumann	48.832.651,00	1,01	13	(5.596)
L-Thyroxin Henning®	47.758.875,50	0,99	14	(4)
Elmex® Gelee	46.208.412,69	0,96	15	(2)
Valsartan HEXAL®	42.311.304,00	0,88	16	(35)
Furosemid-ratiopharm®	38.051.501,25	0,79	17	(21)
HCT Dexcel	35.189.610,00	0,73	18	(31)
Allopurinol Heumann	31.970.947,50	0,66	19	(61)
Citalopram-1 A Pharma	29.725.955,39	0,62	20	(155)

Bei der Analyse der Ausgabensteigerungen sind die Positionen Immunsuppressiva, Antineoplastische Mittel und Mittel zur endokrinen Therapie nicht sonderlich überraschend. In diesen Indikationsbereichen werden Jahr für Jahr neue und teure Mittel eingeführt, die teilweise auch einen therapeutischen Fortschritt für die Patientinnen und Patienten versprechen.

Auffallend stark gestiegen ist allerdings die Gruppe der Antithrombotischen Mittel, zu denen z. B. das Mittel Xarelto® gehört. Da die Diskussionen zu deren Nutzen und Risiken noch immer kontrovers geführt werden, wurde diese Gruppe in einem eigenen Kapitel ausführlich besprochen. Auch in der Gruppe der Analgetika sind Ausgabensteigerungen zu erkennen, wahrscheinlich ein Resultat der häufigen Verordnung neuer Mittel wie Targin® und Palexia®, wobei auch bei diesen Mitteln die Diskussionen um einen Zusatznutzen kontrovers geführt werden. Genauer sind die Daten für die Ausgabensteigerungen nach Wirkstoffen in der Tab. 4 im Anhang aufgelistet.

Tabelle 2.2.15 Zusammenfassung der Ausgabensteigerung im Jahr 2013

ATC-Gruppe	Ausgaben in Mio. €	Änderung zum Vorjahr in Mio. €	Änderung in %
L04 Immunsuppressiva	420,12	+ 62,95	+ 17,62
B01 Antithrombotische Mittel	156,02	+ 32,44	+ 26,25
L01 Antineoplastische Mittel	173,94	+ 27,60	+ 18,86
A10 Antidiabetika	253,45	+ 24,15	+ 10,53
L02 Endokrine Therapie	93,44	+ 19,87	+ 27,00
R03 Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	211,45	+ 14,58	+ 7,41
S01 Ophthalmika	84,21	+ 9,53	+ 12,76
N02 Analgetika	214,70	+ 8,52	+ 4,13
L03 Immunstimulanzien	222,01	+ 8,30	+ 3,88
J01 Antibiotika zur systemischen Anwendung	103,39	+ 7,97	+ 8,35
Gesamt Top 10	1.932,72	+ 215,89	+ 12,58

Bei den Arzneimittelgruppen mit Ausgabensenkungen sind vor allem solche Mittel genannt, bei denen mehr und mehr Generika zum Einsatz kommen (z. B. Psycholeptika, Mittel bei Lipidstoffwechselstörungen oder Mittel bei säurebedingten Erkrankungen). Die Ausgabensenkungen halten sich aber durchaus im Rahmen – aufgrund eines noch immer hohen Me-too-Anteils von patentgeschützten Präparaten gibt es ohne Zweifel ein Einsparpotenzial, das höher als die hier ausgewiesenen 3 % ausfallen dürfte. Genauer sind die Daten für die Ausgabensenkungen nach Wirkstoffen in der Tab. 5 im Anhang dargestellt.

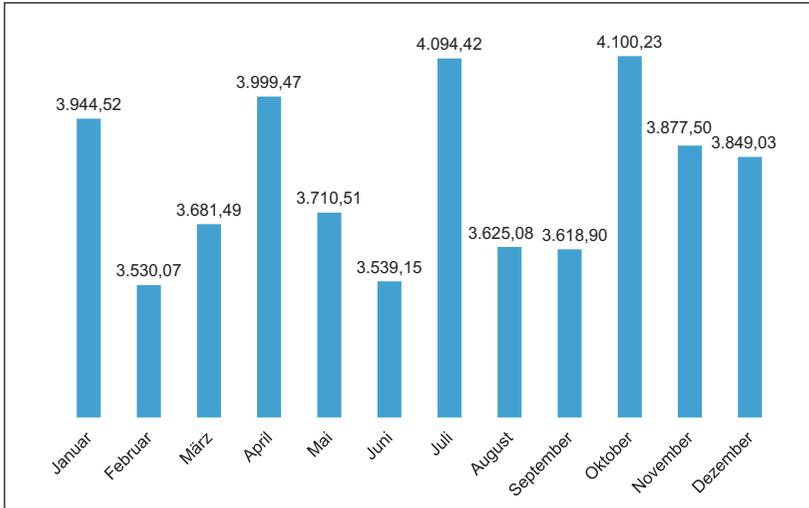
Tabelle 2.2.16 Zusammenfassung der Ausgabensenkung im Jahr 2013

ATC-Gruppe	Ausgaben in Mio. €	Änderung zum Vorjahr in Mio. €	Änderung in %
N05 Psycholeptika	126,30	-9,08	-6,71
J05 Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	133,90	-5,84	-4,18
C10 Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	78,71	-3,65	-4,43
A02 Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	95,89	-2,69	-2,73
B03 Antianämika	39,70	-2,62	-6,19
C09 Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	248,28	-1,45	-0,58
A12 Mineralstoffe	9,25	-0,47	-4,81
G03 Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	54,31	-0,41	-0,75
M05 Mittel zur Behandlung von Knochen-erkrankungen	56,22	-0,31	-0,54
M03 Muskelrelaxanzien *	19,33	-0,20	-1,04
Gesamt Top 10	861,89	-26,71	-3,01

* In dieser Gruppe wurden Mittel mit den Wirkstoffen Tetracepam und Tolperison 2013 vom Markt genommen.

Während eines Jahres sind die Ausgaben für die Arzneimittelversorgung bei der BARMER GEK jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen. So zeigt die Abbildung 2.2.6, dass jeweils zu Quartalsbeginn im Januar, April, Juli und Oktober die höchsten Ausgaben pro 100 Versicherte anfallen.

Abbildung 2.2.6 Ausgaben der BARMER GEK pro 100 Versicherte nach Abrechnungsmonaten in Euro



2.2.2 Fazit

Die zentrale Tabelle für die Bewertung der Arzneimittelversorgung in der BARMER GEK ist die Tabelle 2.2.5, in der die Marktsegmente des Arzneimittelmarktes als Übersicht dargestellt werden. Danach stagniert der Anteil der Generikaverordnungen bei rund 75% der Packungen und einem Umsatzanteil von 35% – daran hat sich gegenüber dem Jahr 2012 nichts verändert, die Anteile waren gleich. Dies ist deshalb ärgerlich, weil sich der Me-too-Anteil in den Ausgaben der BARMER GEK zwar etwas verringert hat (von 12% auf 11%), dennoch könnten rund 50% der Ausgaben in Höhe von 441 Millionen Euro (knapp 10% der Gesamtausgaben der BARMER GEK), also etwa 220 bis 250 Millionen Euro für diese unnötig teuren Arzneimittel als Rationalisierungspotenzial genutzt werden, wenn konsequent die weitere Substitution mit bewährten Generika gefördert werden würde. Die Konsequenz muss daher sein, die Generikaanteile weiter zu erhöhen, um die Verordnungen von Me-too-Produkten zurück-

zudrängen, ein Verordnungsanteil von 85% ist ohne Schwierigkeiten erreichbar. Die Information der Ärztinnen und Ärzte sollte gerade in diesem Verordnungssegment auf der Basis des §305 a des SGB V („Beratung der Vertragsärzte“) verstärkt werden – mit Hinweisen zu den jeweiligen generischen Alternativen. Gerade in diesem Bereich rächt sich die Aufgabe der AMNOG-Prüfung des Bestandsmarktes: Die Ergebnisse dieser Prüfung hätten öffentlich gemacht, dass die meisten Me-too-Präparate keinerlei Vorteil in der Patientenversorgung haben, ein Zusatznutzen wird in den seltensten Fällen nachzuweisen sein. Die entsprechenden Preisverhandlungen hätten dann eine Entlastung für die Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen bedeutet. Möglicherweise sollte das Festbetragsystem ausgeweitet werden, um den Bestandsmarkt zumindest mit den verfügbaren rechtlichen Mitteln zugunsten der Kassen zu regulieren – es ist schließlich nicht einzusehen, warum die gesetzlichen Krankenkassen noch auf viele Jahre mit hohen Ausgaben für Arzneimittel mit zweifelhaftem Nutzen belastet werden sollen. Und da diese Mittel nach wie vor erfolgreich im Markt sind, werden bei ihrem Patentauslauf eben auch generische Alternativen für die meist überflüssigen Wirkstoffe der Arzneimittel des Bestandsmarktes folgen – die Mittel werden uns also noch lange begleiten, wenn die Anreize für die Vermarktung nicht gesenkt werden.

Ein anderer wichtiger Aspekt betrifft die sog. Spezialpräparate, darunter vor allem die Biologika. Die Verordnungsmengen steigen langsam, aber stetig an, die Ausgaben ebenso. Umso wichtiger ist eine frühzeitige Differenzierung dieser Mittel danach, ob mit ihnen ein wirklicher therapeutischer Nutzen und ein Zusatznutzen im Vergleich zu bestehenden Therapien verbunden ist. Der Anteil wirklicher Innovationen unter diesen Mitteln liegt bei etwa 30 bis 50 %, in manchen Publikationen werden deutlich niedrigere Anteile genannt. Unabhängig davon, dass bei einigen dieser Mittel ein therapeutischer Nutzen für Patientinnen und Patienten unübersehbar ist (z. B. bei MS, Rheumatoider Arthritis, Psoriasis oder in der Onkologie) wachsen die Kosten deutlich schneller als die Nutzen- und Zusatznutzennachweise für diese Mittel. Außerdem ist es notwendig, die

se Mittel nach der Zulassung konsequent in den ersten Jahren der breiten Anwendung bei Patientinnen und Patienten im Rahmen einer gezielten Versorgungsforschung zu begleiten, viele unerwünschte Wirkungen werden erst dann entdeckt, wenn mehr Patienten als in den klinischen Prüfungen solche Mittel erhalten. Dies wird derzeit besonders deutlich bei den neuen Thrombozytenaggregationshemmern wie Xarelto® oder Pradaxa®, die zu erheblichen Ausgabensteigerungen bei der BARMER GEK geführt haben.

Insgesamt sollten auf der Basis solcher Daten, wie sie hier für die BARMER GEK vorgelegt werden, industrieunabhängige Informationen für die Vertragsärztinnen und Vertragsärzte erarbeitet werden, um die Entscheidungssicherheit bei der Patientenversorgung zu verbessern. Schließlich hat eine Studie gezeigt, dass 39% der Ärzte sehr gerne neue Arzneimittel für ihre Patienten verordnen, weil sie der Überzeugung sind, damit die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse in ihre Verordnungen einfließen zu lassen (Lieb & Brandtönies, 2010). Dabei wäre eine frühzeitige Bewertung für die Ärzte eine wichtige Hilfe in ihrem Verordnungsalltag. Die Versorgungsforschung könnte also bei Allokationsentscheidungen eine wichtige Basis sein – ein Einsparpotenzial von 5 bis 6% kann auf diese Weise zur Entlastung der Arzneimittelausgaben bei der BARMER GEK beitragen.

3 Spezielle Analysen zu einzelnen Indikationsgebieten

3.1 Orale Antikoagulanzen

Stanislava Dicheva

Einleitung

Störungen der Blutgerinnung können zu bedrohlichen Ereignissen führen und bergen immer eine Lebensgefahr. Funktioniert die Blutgerinnung nicht, so drohen entweder schwere Blutungen oder die Bildung eines Blutgerinnsels, die einen Herzinfarkt oder Schlaganfall nach sich ziehen können.

Der Blutkreislauf stellt den Transport des venösen und des arteriellen Blutes im menschlichen Körper sicher. Der große Kreislauf beginnt im linken Herzventrikel und transportiert das sauerstoffreiche Blut in die arteriellen Gefäße, die die Körperorgane versorgen. Anschließend fließt dieses Blut in den rechten Herzvorhof zurück. Der kleine Kreislauf beginnt im rechten Herzventrikel mit dem Transport des sauerstoffarmen Blutes über die Lungenarterien in die Lunge. Danach gelangt das mit Sauerstoff angereicherte Blut über die Lungenvenen in den linken Vorhof des Herzen.

Im arteriellen System herrschen ein normotoner Blutdruck von 120/80 mmHg und eine hohe Fließgeschwindigkeit des Blutes. Dadurch und auch durch die glatte Gefäßinnenwand (Endothel) können keine Turbulenzen entstehen. Bei Verletzungen der Arterien besteht immer eine hohe Blutungsgefahr, die aber in der Regel schnell vom Körper behoben werden kann. Dazu wird ein „Repariersystem“ durch Kollagen und den von-Willebrand-Faktor eingeschaltet, das zu einer Aktivierung der Thrombozyten führt. Im venösen System findet man dagegen eine niedrigere Fließgeschwindigkeit des Blutes, da hier das Herz das Blut auch gegen die Schwerkraft zum Herzen zurückfördern muss. Aufgrund des

Vorhandenseins vieler venöser Klappen liegt der Blutdruck bei etwa 3 bis 8 mmHg und es entstehen häufig Turbulenzen. Im venösen System sorgen die Gerinnungsfaktoren für eine funktionierende Blutgerinnung.

Die Eigenschaften und Auswirkungen eines Thrombus können unterschiedlich ausfallen, je nachdem wo er im Blutkreislauf entsteht. Somit unterscheiden sich auch die Strategien bei einer notwendigen Eliminierung und dementsprechend auch die eingesetzten Medikamente. So bestehen Thromben im arteriellen System vorwiegend aus Thrombozyten. Um sie zu verhindern setzt man deswegen Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel ein. Thromben im venösen System sind sehr fibrinreich, hier werden medikamentöse Hemmer der Gerinnungsfaktoren eingesetzt. Dazu gehören die AT-III-Agonisten wie niedermolekulare Heparine (u. a. Enoxaparin in Clexane[®], Dalteparin in Fragmin[®], Nandoparin in Fraxiparine[®]), das Heparinoid Danaparoid (Orgaran[®]), Fondaparinux (Arixtra[®]) und die oralen Antikoagulanzen (OAK) wie Phenprocoumon (Marcumar[®] und Generika), Dabigatran (Pradaxa[®]), Rivaroxaban (Xarelto[®]) und Apixaban (Eliquis[®]).

Als besonderer Fall gelten die Thromben, die bei Vorhofflimmern entstehen. Diese entwickeln sich im arteriellen Blutsystem im linken Vorhof des Herzens. Die Anatomie des Herzens gibt aber Bedingungen vor, die dem venösen Blutsystem entsprechen: langsame Fließgeschwindigkeit, niedriger Druck und Vorhandensein von Klappen und mögliche Turbulenzen. Diese Thromben können über das arterielle System ins Gehirn transportiert werden und verursachen ischämische Hirninfarkte. Für deren medikamentöse Prophylaxe werden daher auch Arzneistoffe eingesetzt, die die plasmatische (also fibrinöse) Blutgerinnung beeinflussen.

Verfügbare Wirkstoffe: Orale Antikoagulanzen

Vitamin-K-Antagonist: Phenprocoumon

Der Cumarin-Wirkstoff Phenprocoumon (Marcumar® und Generika) ist einer der ältesten Wirkstoffe, die heute eingesetzt werden. Die Markteinführung erfolgte in Deutschland schon in den 1950er Jahren. Phenprocoumon ist ein Vitamin-K-Antagonist (VKA) und hemmt in der Leber die Vitamin-K-abhängige Synthese der Blutgerinnungsfaktoren. Die Blutgerinnungshemmende Wirkung tritt erst mit einer Latenz von 36 bis 72 Stunden ein, d. h. erst wenn die Konzentration der im Blut bereits vorhandenen Gerinnungsfaktoren unter einen kritischen Wert absinkt, wird die verringerte oder fehlende Neubildung in der Leber bemerkbar. Phenprocoumon ist zugelassen zur Behandlung und Prophylaxe von Thrombosen und Embolien und zur Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen vorhanden ist. Zu den unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) dieses Wirkstoffes gehören v. a. Blutungen wie Zahnfleischbluten, Hämatome nach banalen Verletzungen oder Nasenbluten. Auch lebensbedrohliche Blutungen können bei der Einnahme z. B. im Bereich von Rückenmark, Gehirn, Nebenniere, Pankreas, Herzbeutel, Pleurahöhle, Peritonealhöhle, Retroperitonealraum und der Netzhaut auftreten. Nach monatelanger Anwendung können sich, insbesondere bei dazu disponierten Patienten, eine Osteopenie und/oder eine Osteoporose entwickeln (Fachinfo Marcumar®, 2010).

Die Therapie mit Phenprocoumon wird durch die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) überwacht. Auch die Dosierung wird auf diese Weise individuell angepasst. Für diesen Test wird Citratblut verwendet, dessen Gerinnungsfähigkeit im Labor aufgehoben wurde. Durch die Zugabe von Phospholipiden, Calciumionen und oberflächenaktiven Aktivatoren, z. B. Kaolin, wird die Blutgerinnung wieder aktiviert und die Zeit bis zum Eintreten der Gerinnung gemessen. Das Messergebnis dieser Bestimmung wird als INR (International Normalized

Ratio) angegeben. Der Normwert ist ein INR von 1. Therapeutisch wird ein wirksamer Bereich, je nach Art der vorliegenden Erkrankung, von 2,0 bis 3,5 INR angestrebt.

Die Therapie wird üblicherweise mit einer höheren Initialdosis eingeleitet. Es wird empfohlen, je nach Ausgangswert der Gerinnungsparameter, am ersten Behandlungstag zwei bis drei Tabletten (entsprechend 6 bis 9 mg Phenprocoumon) und am zweiten Behandlungstag zwei Tabletten (entsprechend 6 mg Phenprocoumon) zu verabreichen. Ab dem dritten Tag muss regelmäßig die aPTT bestimmt werden, um den Reaktionstyp des Patienten festzustellen (Hypo-, Normo-, Hyperreaktion). Die Erhaltungsdosis muss – ebenso wie die Initialdosis – dem ermittelten INR-Wert angepasst werden. In der Regel genügen niedrige Erhaltungsdosen von 1,5 bis 4,5 mg Phenprocoumon ($\frac{1}{2}$ bis $1\frac{1}{2}$ Tabletten) pro Tag, um den INR-Wert konstant im angestrebten Bereich zu halten. Die Gerinnung sollte bei stabil eingestellten Patienten in regelmäßigen Zeitabständen, mindestens alle drei bis vier Wochen, überprüft werden (Fachinfo Marcumar[®], 2010). Eine abrupte Umstellung der Ernährungsgewohnheiten und Einnahme von Vitamin-K-haltigen Präparaten, sowie aber auch von Johanniskraut-, Fischöl-, Ginkgo-biloba- oder Glucosamin-haltigen Produkten können eine veränderte Wirksamkeit von Phenprocoumon herbeiführen. Die Metabolisierung von Phenprocoumon erfolgt hauptsächlich durch CYP450-Enzyme, so dass eine Wirkungsverstärkung von Phenprocoumon und erhöhte Blutungsgefahr bestehen können, wenn gleichzeitig Amiodaron, Methyltestosteron und andere anabole Steroide, Tamoxifen, Antimykotika wie Fluconazol, Itraconazol oder Miconazol, Fibrate, Makrolid-Antibiotika oder Gyrasehemmer eingenommen werden. Vorsichtshalber kontraindiziert ist die gleichzeitige Einnahme von nOAK, Johanniskraut und hochdosierten Salicylaten. Die gleichzeitige Anwendung von TAH wird auch nicht empfohlen. Eine Wirkungsabschwächung von Phenprocoumon und somit eine Thrombose- bzw. Schlaganfallgefahr besteht u. a. bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin, Carbamazepin, Colestyramin, Digitalis-Herzglykosiden, Diuretika und Corticosteroiden. Bei der gleichzeitigen Einnahme von NSAID wie Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen

oder von Tramadol sollte eine engmaschige Überwachung erfolgen, da hier Blutungskomplikationen möglich sind.

Faktor-IIa-Hemmer: Dabigatran

Das orale Antithrombotikum Dabigatran (Pradaxa®) wurde in Deutschland im März 2008 zugelassen. Dabigatran ist ein direkter Thrombininhibitor, der seinen Antikoagulationseffekt ohne Beteiligung von Antithrombin ausübt. Durch die Hemmung von Thrombin wird die Quervernetzung von löslichem Fibrin und damit die Entstehung eines Thrombus verhindert. Darüber hinaus hemmt die Substanz sowohl freies als auch fibringebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. Dabigatran ist in der Form von Dabigatranetexilat, in der es verabreicht wird, ein Substrat von P-Glykoprotein (p-GP). Das Transportprotein p-GP vermittelt den Transport von Dabigatran in das Darmlumen und in die re-nalen Tubuli. Wird dieses Transportprotein durch einen anderen Wirkstoff gehemmt, ist die Ausscheidung von Dabigatran vermindert. Daher werden bei gleichzeitiger Behandlung mit p-GP-Inhibitoren verstärkte Wirkungen von Dabigatran erwartet. Die gleichzeitige Einnahme von Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol und Dronedaron ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Behandlung mit Tacrolimus wird nicht empfohlen. Bei leichten bis mäßigen P-Glykoproteinhemmern wie z. B. Amiodaron, Chinidin, Verapamil und Ticagrelor ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Behandlung mit Dabigatran und nicht-steroidalen Antiphlogistika (v. a. Celecoxib, Naproxen, Meloxicam, Piroxicam) soll vorsichtig und unter sorgfältiger Überwachung auf Blutungszeichen, besonders von gastrointestinalen Blutungen, vorgenommen werden.

Faktor-Xa-Hemmer: Rivaroxaban, Apixaban

Die oralen Antithrombotika Apixaban (Eliquis®) und Rivaroxaban (Xarelto®) sind hoch selektive, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, die den Antikoagulationseffekt ohne Beteiligung von Antithrombin ausüben. Diese Substanzen unterbrechen den intrinsischen und extrinsischen Weg der Ge-

rinnungskaskade, wobei sowohl die Bildung von Thrombin als auch von Blutgerinnseln inhibiert wird. Xarelto® ist in Deutschland seit November 2008 verfügbar, Eliquis® seit Juni 2011. Beide Wirkstoffe werden über das Enzym Cytochrom-P450 (Typ CYP3A4) verstoffwechselt und fungieren als Substrate für p-GP. So wird die gleichzeitige Anwendung beider Substanzen mit CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin und Phenytoin oder mit p-GP-Substraten wie HIV-Protease-Inhibitoren nicht empfohlen.

Die drei Wirkstoffe Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban waren nach Phenprocoumon die ersten oralen Antithrombotika und werden als neue orale Antikoagulanzen (nOAK) bezeichnet. Bei allen nOAK sind die häufigsten und auch am meisten gefürchteten UAE jedwede Blutungen. Dazu gehören Blutungen wie Zahnfleischbluten, Hämatome nach banalen Verletzungen oder Nasenbluten. Auch schwere und lebensbedrohliche Blutungen können wie bei der Einnahme von Phenprocoumon vorkommen. Bei den nOAK ist die INR zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung nicht aussagekräftig und kann deshalb nicht angewendet werden. Eine andere labormedizinische Möglichkeit zur sicheren Bestimmung des Ausmaßes der Antikoagulation ist bei den nOAK momentan nicht verfügbar. Dies macht die routinemäßigen Kontrollen wie bei einer „Marcumarisierung“ überflüssig, kann sich aber möglicherweise nachteilig auf die Betreuung und die Sicherheit der Patienten auswirken (a-t, 2013).

Besonders wichtig ist die Tatsache, dass weiterhin spezifische Antidote zu den nOAK, im Gegensatz zu Vitamin K bei Phenprocoumon, nicht verfügbar sind. Insofern liegt bei akuten Blutungskomplikationen unter diesen neuen Wirkstoffen kein zuverlässiges Gegenmittel vor. Aufgrund theoretischer Überlegungen werden Faktor-VII- oder Prothrombinkonzentrate empfohlen. Ob diese tatsächlich einen Nutzen in einer akut lebensbedrohlichen Situation haben, ist nicht durch klinische Studien belegt. Das gleiche gilt für die Gabe von Thrombozytenkonzentraten, Aktivkohle und für die Dialyse der Wirkstoffe (Rivaroxaban ist nicht dialysierbar), die als Maßnahmen in den Fachinformationen erwähnt werden (Fachinfo Praxa®, Fachinfo Xarelto®, Fachinfo Eliquis®, 2013).

Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, sollten die nOAK mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden, je nach Blutungsrisiko werden sogar 48 Stunden empfohlen (Fachinfo Eliquis®, 2013). Die Sicherheit und Wirksamkeit der nOAK bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen, da keine Daten dazu vorliegen. Daher wird die Anwendung aller drei Wirkstoffe bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Zulassung

Alle drei nOAK wurden zunächst zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen. Die Zulassung zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter über 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, kongestiver Herzinsuffizienz erfolgte erst einige Jahre danach. Nur Rivaroxaban (Xarelto®) hat auch eine Zulassung zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen erhalten. Seit Mai 2013 hat Rivaroxaban auch eine Zulassung bei akutem Koronarsyndrom zusätzlich zu ASS mit oder ohne Clopidogrel. Die dafür zugelassene Dosis von 2,5mg ist in Deutschland noch nicht auf dem Markt (Stand: 30.03.2014).

Tabelle 3.1.1 Zulassungserteilung der nOAK für die unterschiedlichen Indikationen

Medikament	Zulassung seit	Indikationsgebiet		
		Prophylaxe VTE nach Hüft-/Kniegelenkoperationen	NVAF (Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien)	Akutes Koronarsyndrom
Apixaban (Eliquis®)	15.06.2011	Mai 2011	Nov. 2012	–
Dabigatran (Pradaxa®)	01.04.2008	März 2008	Aug. 2011	–
Rivaroxaban (Xarelto®)	01.11.2008	Sep. 2008	Jan. 2012*	Mai 2013

VTE= venöse Thromboembolien; NVAF= nicht-valvuläres Vorhofflimmern

* Zulassung auch zur Akutbehandlung von TVT (tiefe Venenthrombosen); Nov. 2012 Erweiterung der Zulassung zur Akuttherapie der LE (Lungenembolie) und Prävention von rezidiven TVT/LE

Tabelle 3.1.2 Zugelassene Indikationen der OAK

Indikation	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban	Phenprocoumon
Akuttherapie TVT/LE	–	–	+	+
Prophylaxe TVT/LE	–	–	+	+
Prophylaxe VTE nach Hüft-/Kniegelenkoperationen	+	+	+	–
NVAF (Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien)	+	+	+	+
Langzeitbehandlung nach HI bei erhöhtem Risiko für thromboemb. Komplikationen	–	–	–	+
Sekundärprophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach akutem Koronarsyndrom zusätzlich zu ASS mit oder ohne Clopidogrel	–	–	+	–

TVT= tiefe Venenthrombosen; LE= Lungenembolie; VTE= venöse Thromboembolien; OAK= orale Antikoagulanzen; HI= Herzinfarkt

Behandlungskosten

Die zweiwöchentliche Messung der INR-Werte in der Arztpraxis wird mit 4,70 Euro (EBM-Ziffer 32026) vergütet. Diese verursacht somit jährlich Kosten in Höhe von etwa 122 Euro pro Patient. Bei einer Selbstmessung durch den Versicherten zu Hause fallen einmalig die Beschaffungskosten für das Gerät (CoaguCheck® XS, Vertragspreise der GKV liegen im Mittel bei ca. 1.000 Euro) und die Kosten für die Teststreifen (CoaguCheck® XS PT Test 2x24 Stück, Vertragspreise der GKV liegen im Mittel bei 209 Euro) an (Lauer-Taxe, Stand Dezember 2013). Bei den nOAK entfallen diese Kosten, dafür fallen die Kosten für die Medikamente deutlich höher aus (s. Tabelle 3.1.3).

Tabelle 3.1.3 Behandlungskosten

Medikament	Dosierung*	größte Packung im Handel	AVP in €	Tages-therapie-kosten in €	Jahrestherapie-kosten in €
Apixaban (Eliquis®)**	2 x 2,5 mg	60 St.	96,34	3,21	1.172,14
	2 x 5 mg	60 St.	96,34	3,21	1.172,14
Dabigatran (Pradaxa®)	2 x 150 mg	180 St.	295,45	3,28	1.198,21
	2 x 110 mg	180 St.	295,45	3,28	1.198,21
Rivaroxaban (Xarelto®)	1 x 20 mg	98 St.	320,74	3,27	1.194,59
Phenprocoumon (Marcumar®)***	1,5 - 4,5 mg	98 St.	17,89	0,09 - 0,27	33,32 - 99,95

* empfohlene Tagesdosierung bei NVAf (Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien) nach Fachinformation

** Preise abzüglich des Nutzenbewertungsrabattes von 14,40 Euro pro Packung

Quelle: Lauer-Taxe, Stand 15.02.2014; anhand der größten Packungsgröße der entsprechenden Dosierung im Handel und nach Festbetrag (wenn festgelegt)

*** empfohlene Erhaltungsdosis nach Fachinformation

Für die nOAK ergeben sich somit erheblich höhere Behandlungskosten im Vergleich zur Therapie mit Phenprocoumon – es fallen rund 1.000 Euro mehr pro Jahr an (einschließlich für die zweiwöchentliche INR-Messung beim Arzt).

Evidenz

Dass die Einnahme von Phenprocoumon Patienten mit NVAf vor Schlaganfällen und Thromboembolien schützt, ist hinreichend belegt. Der Anlass für die Forschung, neue oral verfügbare Antithrombotika zu entwickeln, ergab sich aus den befürchteten unerwünschten Blutungen bei der Einnahme von Phenprocoumon. Insofern müssen neue Wirkstoffe auf diesem Gebiet nicht nur mindestens die gleiche Wirksamkeit wie Phenprocoumon belegen, sondern auch weniger unerwünschte Arzneimittelereignisse, v. a. weniger Blutungen, als Phenprocoumon hervorrufen, damit sie eine Existenzberechtigung im Arzneimittelmarkt bekommen.

Dabigatran

Die Zulassungserweiterung beruhte auf der RE-LY-Studie (Connolly et al., 2009). In dieser Studie wurde Dabigatran in Dosierung von 2x150 mg oder 2x110 mg täglich unverblindet mit Warfarin in adjustierter Dosis (INR 2-3) bei Patienten mit NVAf über 12 bis 36 Monate verglichen. Numerisch waren beide Dosierungen Warfarin nicht unterlegen, allerdings senkte nur die höhere Dosierung die Rate der Schlaganfälle oder systemischen Embolien signifikant (1,11% pro Jahr vs. 1,69% pro Jahr, RR 0,66 (95% CI 0,53-0,82, $p < 0,001$)). Auch die Rate der Schlaganfälle allein wurde signifikant durch die höhere Dosierung gesenkt (1,01% pro Jahr vs. 1,57% pro Jahr, RR 0,64 (95% CI 0,51-0,81, $p < 0,001$)). Die kardiovaskuläre Sterblichkeit wurde unter dieser Dosierung im Vergleich zu Warfarin signifikant (2,28% pro Jahr vs. 2,69% pro Jahr, RR 0,85 (95% CI 0,72-0,99, $p = 0,04$)), die Gesamtsterblichkeit knapp signifikant (3,64% pro Jahr vs. 4,13% pro Jahr, RR 0,88 (95% CI 0,77-1,00, $p = 0,051$)) vermindert. Schwere Blutungen traten unter Dabigatran numerisch weniger häufig im Vergleich zu Warfarin auf (nur bei der niedrigeren Dosierung) aber signifikant weniger (2,71% pro Jahr vs. 3,36% pro Jahr, RR 0,80 (95% CI 0,69-0,93, $p = 0,003$)). Im Vergleich beider Dosierungen von Dabigatran verursachte die höhere Dosierung signifikant mehr schwere und gastrointeste-

stinale Blutungen. Unter Dabigatran kam es zu höheren Herzinfarktraten als unter Warfarin (0,72 % pro Jahr bei Dabigatran 220mg vs. 0,74 % pro Jahr bei Dabigatran 300 mg vs. 0,53 % pro Jahr bei Warfarin). Unter der höheren Dosierung war der Unterschied sogar signifikant.

Der Hersteller von Pradaxa[®], Boehringer Ingelheim, teilte im November 2011 in einer Pressemitteilung mit, dass die Wirksamkeit (bei 150 mg zweimal täglich) und das Sicherheitsprofil (bei 110 mg zweimal täglich) von Pradaxa[®] der bisherigen Therapie mit dem Vitamin-K-Hemmer Warfarin klar überlegen sind. Dies sei in einer umfangreichen klinischen Studie (RE-LY) belegt worden (Boehringer, 2011). Im Zusammenhang damit zitiert das arznei-telegramm das von Boehringer vorgebrachte Argument, dass nicht Pradaxa[®] einen negativen Effekt hätte, sondern Cumarine möglicherweise eine Kardioprotektion aufwiesen (a-t, 2011). Die dazu gehörige Pressemitteilung von Boehringer ist im Internet nicht mehr aufrufbar. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2012 (Uchino et al., 2012) wurde das erhöhte Herzinfarktrisiko unter Dabigatran bestätigt.

Im Oktober 2011 wurde ein „Rote-Hand-Brief“ zu Pradaxa[®] versandt, in dem Boehringer Ingelheim über eine neue Empfehlung zur Überprüfung der Nierenfunktion bei Patienten informieren musste (BfArM, 2011). Anlass dafür waren Meldungen über schwere, zum Teil tödlich verlaufende Blutungskomplikationen. In diesem Zusammenhang wies die Zeitschrift „Die Zeit“ (Hoffritz, 2011) mit einem Artikel über die von EMA bestätigten 256 Todesfälle weltweit hin, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Pradaxa[®] stehen sollen. Die Schlagzeilen häuften sich daraufhin in der Laien- und Fachpresse und sorgten für Irritationen und Unsicherheit bei Patienten und Ärzteschaft.

Rivaroxaban

Die Zulassung basierte auf der ROCKET-AF-Studie (Patel et al., 2011), in der Rivaroxaban versus Warfarin bei 14.264 NVAF-Patienten gete-

stet wurde. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) und systemischer Embolie. Für die Auswertungen definieren die Autoren mehrere Patientenkollektive: Ein Per-Protocol-(PP)-Kollektiv, ein Safety-Kollektiv und ein Intention-To-Treat-(ITT)-Kollektiv. Dem PP-Kollektiv werden die protokollgerecht behandelten Patienten zugeordnet, die bis zu zwei Tage nach Beendigung der Medikation beobachtet wurden. Im Safety-Kollektiv finden sich alle Patienten wieder, die unabhängig von der protokollgerechten Behandlung bis zu zwei Tage nach Beendigung der Medikation beobachtet wurden. Die ITT-Population bilden alle eingeschlossenen Patienten bis zum Ende der Studie. Insgesamt 93 Patienten wurden aus der Datenanalyse ausgeschlossen, da bei ihnen die Verblindung unterbrochen wurde. Diverse statistische Unzulänglichkeiten stellen die durch die Studie gezeigte partielle Überlegenheit von Rivaroxaban durchaus in Frage. So kann im Safety-Kollektiv eine Überlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin gezeigt werden (1,70 % vs. 2,15 %, HR 0,79 (95 % CI 0,65-0,95, $p=0,015$)), in der Gruppe der ITT-Analyse ist diese jedoch nicht mehr belegbar (2,12 % pro Jahr vs. 2,42 % pro Jahr, HR 0,88 (95 % CI 0,75-1,03, $p=0,117$)). In der ITT-Gruppe kann auch die Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin nicht belegt werden (2,12 % pro Jahr vs. 2,42 % pro Jahr, HR 0,88 (95 % CI 0,75-1,03, $p<0,001$)). Schwere und nicht schwere, klinisch relevante Blutungen traten unter Rivaroxaban häufiger als unter Warfarin auf (14,91 % pro Jahr vs. 14,52 % pro Jahr, HR 1,03 (95 % CI 0,96-1,11, $p=0,442$)). Systemische Embolien sind unter Rivaroxaban signifikant seltener (0,04 % pro Jahr vs. 0,19 % pro Jahr, HR 0,23 (95 % CI 0,09-0,61, $p=0,003$)). Bezüglich des Myokardinfarktes oder der Gesamtsterblichkeit zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Studienarmen. Die Rate der intrakraniellen und der tödlichen Blutungen unter Rivaroxaban wurde signifikant gesenkt. Nach Studienende wurden die Patienten entsprechend der Studienmedikation auf Warfarin umgestellt. In den ersten 30 Tagen danach traten bei Teilnehmern der Rivaroxaban-Gruppe signifikant mehr Ereignisse auf (Schlaganfall oder systemische Embolie) als in der Warfarin-Studienpo-

pulation (22 vs. 6, $p=0,008$). Auch unter den Patienten, die noch vor der Beendigung der Studie die Einnahme des zugewiesenen Medikamentes abgebrochen hatten, traten in der Rivaroxaban-Gruppe während der restlichen Beobachtungszeit von 117 Tagen (Medianwert) 81 Ereignisse (4,7% pro Jahr) im Vergleich zu 66 Ereignisse in der Warfarin-Gruppe (4,3% pro Jahr, $p=0,58$) auf. Während diese Studie für die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ausreichend war, um im September 2011 zu schlussfolgern, dass die Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin überzeugend dargestellt wurde (EMA, 2011), werden in den Protokollen der amerikanischen Food and Drug Association (FDA) berechnete Bedenken gegen den Wirkstoff geäußert (FDA, 2011). Die Reviewer der Studie bemängeln vor allem die nicht fachgerechte Anwendung von Warfarin. Wenn die Nicht-Unterlegenheit eines Wirkstoffes (hier Rivaroxaban) im Vergleich durch einen Komparator (hier Warfarin) gezeigt werden soll, so ist es essenziell, dass der Komparator entsprechend richtig und sachgemäß angewendet wird, damit keine künstlich erzeugten Vorteile den Vergleich verzerren. Da die Wirksamkeit von Warfarin mit der INR-Einstellung auf 2-3 korreliert (Connolly et al., 2008; White et al., 2007), wurde die nicht zureichende INR-Einstellung in dieser Studie moniert, die sich in den TTR-Daten zeigt. Weiterhin stellten die Reviewer die angewendete Dosierung von 1x20 mg am Tag in Frage, da sich aus Daten der Phase 2-Studien bei einer Dosierung von 2x10 mg täglich eine höhere Effizienz und ein besseres Sicherheitsprofil ableiten ließen. Die Dosierung wurde auch aufgrund der Pharmakokinetik des Wirkstoffes für nicht plausibel erachtet. Weitere Bedenken betrafen das vom Hersteller vorgeschlagene Umstellungsregime von Rivaroxaban auf Vitamin-K-Antagonisten, dessen Effizienz und Sicherheit nicht evaluiert wurden. Auch das vermehrte Auftreten der primären Endpunkte im Anschluss der Studie in dem Rivaroxaban-Arm im Vergleich zum Warfarin-Arm wurde kritisch diskutiert. Trotz aller Bedenken wurde Xarelto® Ende 2011 in den USA zugelassen und bescherte Bayer im Jahr 2012 einen Umsatz von 322 Mio. Euro. Dagegen sprach die FDA dem Mittel keine Zulassung für die Behandlung des akuten Koronarsyndroms zu – im Gegensatz zur EMA.

Die FDA kritisierte die von der Firma Bayer vorgelegte Studie ATLAS ACS wegen Unvollständigkeit, mangelnder Qualität der Primärdaten und einer fehlenden Bestätigung durch andere Studiendaten. So kritisierten die Aufsichtsbehörden den Konzern vor allem deshalb, weil die Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe nicht richtig auf das Vergleichsmittel Warfarin eingestellt worden seien (cbg-network, 2014).

Nachdem die Zulassung für Xarelto® im Januar 2012 erweitert wurde, schickte Bayer allen ärztlichen Praxen unaufgefordert ein Infopakete zu diesem Mittel inklusive einer Musterpackung des Medikamentes. Dieses rechtlich angreifbare Vorgehen war ein Beispiel für das aggressive Marketing des Konzerns. Im Herbst 2013 erlangte das Präparat erneut ein großes mediales Interesse, nachdem bekannt geworden war, dass das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine stetig steigende Anzahl von Verdachtsfällen zu UAE und sogar Todesfällen im Zusammenhang mit Xarelto® verzeichnet hatte. Der Spiegel berichtete über 72 Todesfälle und weitere UAE bis August 2013, Bayer messe diesen „Spontanmeldungen“ beim BfArM aber keinen besonderen Wert zu (Spiegel ONLINE, 2013). Im gesamten Jahr 2013 registrierte das BfArM 133 Meldungen über „tödliche Verläufe“ (gegenüber 58 im Jahr zuvor) und 1.400 Meldungen über schwere Nebenwirkungen, auch wenn, wie das BfArM betont, „ein Kausalzusammenhang im Einzelfall nicht sicher belegt ist.“ (Spiegel ONLINE, 2013).

Weiterhin „aufgefallen“ ist Xarelto® im Jahre 2013 durch sich häufende Fälle von Leberschäden. Der EMA lagen 320 Verdachtsfälle über hepato-biliäre Funktionsstörungen bis Oktober 2013 vor, darunter 26 Verdachtsfälle über Leberversagen und sieben Todesfälle unter Rivaroxaban (EMA, 2013). Bis Januar 2014 ist die Zahl der Meldungen auf 361 gestiegen, darunter 28 Meldungen zu Leberversagen und acht zu Todesfällen unter dem Medikament (EMA, 2014). In der entsprechenden Fachinformation (Fachinfo Xarelto®, Stand November 2013) findet man dazu keine deutliche Warnung.

Apixaban

Die Zulassung beruht auf der ARISTOTLE-Studie (Granger et al., 2011), in der der Vergleich mit Warfarin bei 18.201 Patienten mit Vorhofflimmern vorgenommen wurde. Primärer Endpunkt war die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien. Weitere Endpunkte wie kardiovaskuläre Todesfälle, Todesfälle insgesamt, Myokardinfarkte sowie schwere Blutungen wurden prädefiniert. Die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien wurde signifikant besser unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin (1,27 % pro Jahr vs. 1,60 % pro Jahr, HR 0,79 (95% CI 0,60-0,80, p=0,01)) verringert. Wenn beide Endpunktereignisse getrennt beobachtet werden, wird nur die Rate an Schlaganfällen signifikant besser verringert (1,19 % pro Jahr vs. 1,51 % pro Jahr, HR 0,79 (95 % CI 0,65-0,95, p=0,01)). Diese signifikante Überlegenheit ließ sich aber nur bei hämorrhagischen und nicht bei ischämischen Schlaganfällen zeigen. Die Rate der Herzinfarkte war unter Apixaban zwar numerisch kleiner als unter Warfarin, der Unterschied war aber nicht signifikant (0,53 % pro Jahr vs. 0,61 % pro Jahr, HR 0,88 (95 % CI 0,66-1,17, p=0,37)). Die Gesamtsterblichkeit fiel unter Apixaban numerisch geringer aus (603 vs. 669 Fälle), die Signifikanz wird aber nur knapp (HR 0,89 (95 % CI 0,80-0,998, p=0,047)) erreicht. Unter Apixaban traten signifikant weniger schwere und nicht schwere, aber klinisch relevante Blutungen als unter Warfarin auf. Die Rate der gastrointestinalen Blutungen wurde zwar numerisch aber nicht signifikant unter Apixaban verringert. In dieser Studie konnte kein Einfluss der Güte der INR-Einstellung auf die primären Endpunkte gezeigt werden, die Daten lieferten aber Hinweise dafür, dass die Verminderung der schweren Blutungen unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin durchaus von der Güte der INR-Einstellung abhängig ist. Es zeigte sich, dass der klinische Nettoeffekt von Apixaban und die Beeinflussung der Sterblichkeit nicht mehr besser als unter Warfarin waren, sobald die INR-Werte zu mehr als 66 % im therapeutischen Bereich lagen.

In der AVERROSE-Studie (Connolly et al., 2011) wurde Apixaban mit ASS bei 5.599 Patienten mit Vorhofflimmern verglichen. Die Patienten muss-

ten mindestens einen Risikofaktor, eine verminderte linksventrikuläre Auswurfraction oder eine periphere Verschlusskrankheit aufweisen und für eine Cumarin-Therapie ungeeignet sein. Letztere wurde z. B. durch erwartete Probleme bei der Einstellung und bei der INR-Kontrolle, durch ablehnende Einstellung der Patienten oder durch eine fehlende Indikation aufgrund des CHADS2-Scores begründet. Apixaban verminderte in dieser Studie im Vergleich zu ASS die Rate der Schlaganfälle oder Embolien (0,53 % pro Jahr vs. 0,61 % pro Jahr, HR 0,88 (95 % CI 0,66-1,17, $p=0,37$)) signifikant. Bei der Herzinfarkttrate und der Gesamtsterblichkeit konnte kein Unterschied gezeigt werden. Schwere Blutungen (44 vs. 39), klinisch relevante, nicht schwere Blutungen (96 vs. 84) und nicht schwere Blutungen (188 vs. 153) traten numerisch häufiger unter Apixaban auf.

In der APPRAISE-2-Studie (Alexander et al., 2011) sollte die Wirksamkeit von Apixaban im Vergleich zu Placebo zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom als Zusatz zu der etablierten plättchenhemmenden Therapie mit ASS und Clopidogrel oder ASS allein gezeigt werden. Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, nachdem in der Apixabangruppe drei- bis viermal häufiger Blutungen aller Art auftraten.

Apixaban wurde als einziges der nOAK im Rahmen des AMNOG-Verfahrens einer vorgegebenen Nutzenbewertung durch das IQWiG unterzogen (IQWiG, 2012b). Danach ergab sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apixaban für Patienten im Alter von über 65 Jahren, die für eine Therapie mit Cumarinen in Frage kommen. Bei diesen Patienten ist das Risiko für einen Tod, einen Schlaganfall oder schwere Blutungen unter Apixaban geringer als unter Warfarin. Bei Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten nicht in Frage kommen, treten Schlaganfälle und systemische Embolien unter Apixaban seltener als unter ASS auf. Daher wurde zum 01.01.2014 ein Erstattungspreis festgelegt (der Nutzenbewertungsrabatt beträgt für die 60 Stück-Packung 14,40 Euro; Lauer-Taxe, Stand: 01.03.2014).

Leitlinien

Die nOAK haben noch keinen besseren Stellenwert bei der evidenzbasierten Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (NVAF) erlangen können als die altbewährten Cumarine. Dieses zeigt sich auch in den meisten nationalen und internationalen Leitlinien. Das arznei-telegramm warnt aktuell davor, die neuen Wirkstoffe als Behandlungsstandard anzupreisen (a-t, 2014). Während die amerikanischen Leitlinien der American Heart und American Stroke Association Cumarine und nOAK (alle drei Substanzen) als gleichwertig bei Vorhofflimmern einstufen (Furie et al., 2012), hält die Leitlinie des American College of Cardiology nur Dabigatran für gleichwertig zu den Cumarinen (Wann et al., 2011). Das American College of Chest Physicians spricht eine schwache Präferenz für Dabigatran (2B-Empfehlung) im Vergleich zu Cumarinen aus (You et al., 2012). Die europäische Leitlinie der European Society of Cardiology hat auch eine schwache Präferenz für die nOAK gegenüber Cumarinen, ohne einzelne Substanzen hervorzuheben (Camm et al., 2012), ebenso wie die Canadian Cardiovascular Society (Skanes et al., 2012). Das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) empfiehlt die nOAK nur als Alternative zu Cumarinen, allerdings gänzlich ohne Präferenzen auszusprechen (NICE, 2012a, 2012b; NICE, 2013).

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie hat bisher keine Leitlinien publiziert, die den Einsatz der nOAK bewerten. Die DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) sieht nach wie vor die Cumarine als Standardtherapie für die orale Antikoagulation (DEGAM, 2013). Die nOAK stellten demnach nur eine Option für die Patienten dar, für die VKA nicht infrage kommen. Insgesamt ergeben sich aus Sicht der DEGAM für Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten therapierbar sind, keine Vorteile einer Therapie mit nOAK. Weiterhin wird eine deutliche Kritik an den Zulassungsstudien der nOAK ausgesprochen und die noch fehlenden Langzeiterfahrungen in der breiten Anwendung bemängelt. Erwähnt werden auch die unbekanntenen Risiken bei höherem Alter,

niedrigem Körpergewicht, Polymedikation, unsicherer Therapietreue, TAH- und/oder NSAR-Einnahme, Multimorbidität, Magen- und Blutungsanamnese und erhöhtem Blutungsrisiko. Diese Risikofaktoren sprächen für die Autoren der Leitlinien gegen den Einsatz von nOAK.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sieht in ihrem Leitfaden die VKA als Standardtherapie bei NVAf vor. Dabigatran und Rivaroxaban werden als Option eingestuft, falls Patienten schwer auf Cumarine einstellbar sind, ein erhöhtes Risiko für Wechselwirkungen unter Cumarinen aufweisen oder eine regelmäßige INR-Kontrolle schwierig ist (AkdÄ, 2012). Apixaban war zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Leitfadens bei NVAf noch nicht zugelassen und findet daher keine Erwähnung.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft sehen in ihrer gemeinsamen Leitlinie zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban den Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit NVAf hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie als nicht unterlegen. Sie betonen, dass bei Beachtung der Kontraindikationen die nOAK den Vitamin-K-Antagonisten sogar überlegen sind, da infolge der Behandlung mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban weniger lebensbedrohliche oder fatale Blutungen auftreten (DGN, 2012).

Umsatz und Absatz der OAK in Deutschland

In Deutschland wurden im Jahr 2012 insgesamt 5.529.000 Packungen mit OAK verkauft. 75,9% des Absatzes entfiel auf Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon und Coumadin). Den größten Umsatz erzielte 2012 aber das Medikament Xarelto® mit 92,7 Mio. Euro. Im Jahr 2013 konnte Xarelto® diesen mehr als verdoppeln und steigerte ihn auf 282,2 Mio. Euro. Somit wird es sicherlich eines der zehn umsatzstärksten patentgeschützten Präparate für 2013 werden. Auch im Vergleich zu Dabigatran hat Rivaroxaban einen deutlichen Vorsprung errungen. Waren die

Absätze beider Wirkstoffe 2012 annähernd gleich, so hat sich der Absatz von Rivaroxaban 2013 mehr als verdoppelt (+151 %), während der Dabigatran-Absatz um nur 27,5 % gestiegen ist. Da Dabigatran länger auf dem Markt erhältlich ist und früher eine Zulassungserweiterung als Rivaroxaban bekommen hatte, und da bis heute keine pharmakologischen Vorteile oder gravierenden Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen belegt wurden, kann diese extreme Steigerung bei Rivaroxaban nur durch Marketing- und Werbemaßnahmen zustande gekommen sein.

Tabelle 3.1.4 Umsatz und Absatz der nOAK und der Vitamin-K-Antagonisten in Deutschland

Medikament	Absatz nach Packungen 2012	Absatz nach Packungen 2013	Umsatz in € 2012	Umsatz in € 2013	Änderung des Umsatzes in %
Apixaban (Eliquis®*)	3.600	154.700	292.300	14.956.700	+ 5.017
Dabigatran (Pradaxa®*)	660.100	841.900	50.918.800	86.077.200	+ 69
Rivaroxaban (Xarelto®*)	667.800	1.676.100	92.654.600	282.152.300	+ 205
Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Coumadin*)	4.197.500	4.153.700	29.183.300	28.920.700	-0,9

Quelle: IMS Health, 2014

* inkl. Reimporte

Datenbasis

Die Datenbasis für unsere nun folgenden Auswertungen bilden die Arzneimittelverordnungsdaten der BARMER GEK für die Jahre 2012 und 2013. Weiterhin wurden die ambulanten und stationären Diagnosedaten des Jahres 2012 miteinbezogen.

Ergebnisse

Im Jahr 2012 bekamen insgesamt 251.942 Patienten mindestens eine Verordnung für ein OAK. Dies waren 2,77 % aller Versicherten der BARMER GEK in diesem Jahr. 38.792 Versicherte (15,4 % aller Versicherten mit Verordnung für OAK) bekamen 2012 ausschließlich nOAK, 213.150 (84,6 % aller Versicherten mit Verordnung für OAK) ausschließlich den Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon (Marcumar[®], Generika). Alle Wirkstoffe wurden Frauen nach absoluten Zahlen häufiger als Männern verordnet. Dies ist angesichts der Versichertenstruktur der BARMER GEK (57,9 % Frauen) auch plausibel. Tabelle 3.1.5 stellt den Umsatz und Absatz der OAK im Jahr 2012 dar.

51.927.739 DDD der OAK wurden insgesamt im Jahre 2012 verordnet, davon entfielen 5.598.789 (10,8 %) auf die nOAK. Die Ausgaben betragen insgesamt 27.587.797 Euro, 69,5 % davon wurden für die neuen Wirkstoffe (nOAK) ausgegeben. Die Abbildungen 3.1.1 und 3.1.2 stellen die Verteilung des Verordnungsvolumens (in DDD) und der Ausgaben auf die einzelnen Wirkstoffe der OAK dar.

Tabelle 3.1.5 Umsatz und Absatz der OAK im Jahr 2012 für Versicherte der BARMER GEK

	Phenprocoumon (Marcumar [®] , Generika)	Dabigatran (Pradaxa [®])	Apixaban (Eliquis [®])	Rivaroxaban (Xarelto [®])	Summe nOAK	Summe OAK
Anzahl Versicherte mit VO						
Männer	109.084	5.637	81	10.793	15.973*	121.378*
Frauen	112.669	7.285	168	16.136	22.819*	130.564*
Gesamt	221.753	12.922	249	26.929	38.792*	251.942*
verordnete Packungen						
Männer	243.755	27.603	105	24.680	52.388	296.143
Frauen	229.995	36.943	206	37.315	74.464	304.459
Gesamt	473.750	64.546	311	61.995	126.852	600.602
verordnete DDD						
Männer	23.886.277	1.007.818	1.795	1.396.755	2.406.368	26.292.645
Frauen	22.442.673	1.256.874	3.280	1.932.267	3.192.421	25.635.094
Gesamt	46.328.950	2.264.692	5.075	3.329.022	5.598.789	51.927.739
Ausgaben in €						
Männer	4.333.541	3.079.355	12.926	5.015.612	8.107.893	12.441.434
Frauen	4.081.897	3.990.691	23.768	7.050.007	11.064.466	15.146.363
Gesamt	8.415.438	7.070.046	36.694	12.065.619	19.172.359	27.587.797

* Keine Summe der Daten, Anzahl nach Versichertennummer ermittelt

Abbildung 3.1.1 Prozentuale Anteile der verordneten Volumina (in DDD) der Wirkstoffe am Volumen aller OAK im Jahr 2012

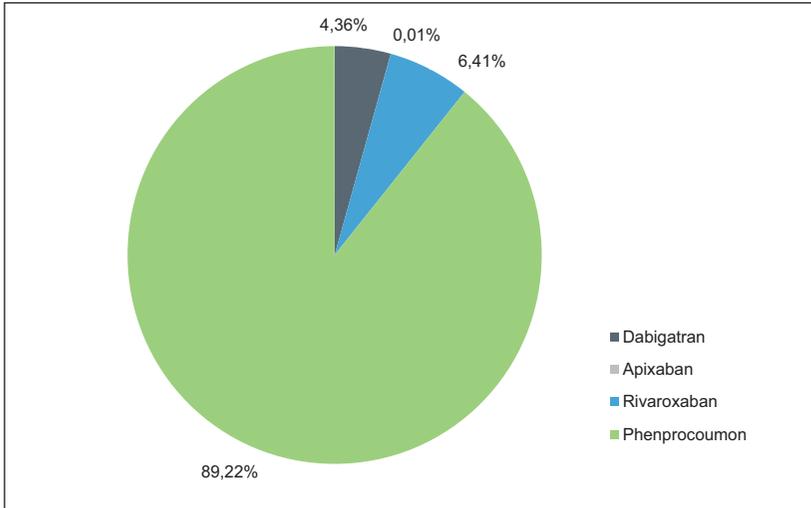
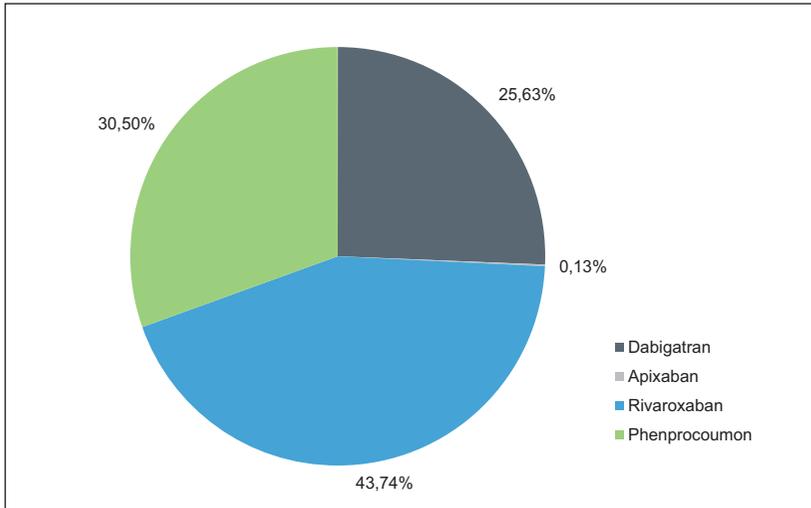


Abbildung 3.1.2 Prozentuale Anteile der Ausgaben für die verordneten Wirkstoffe an den Gesamtausgaben für OAK im Jahr 2012



Die Therapie mit den neuen OAK ist demnach erkennbar kostenintensiver als die Behandlung mit den bewährten Wirkstoffen Phenprocoumon und Warfarin. So beanspruchen die Kosten für z. B. Xarelto® (Rivaroxaban) 43,74 % der Ausgaben für OAK 2012, obwohl dem Wirkstoff nur 6,41 % vom Verordnungsvolumen der OAK zukommen. Im Vergleich dazu entfallen auf Phenprocoumon nur 30,5 % der Ausgaben mit einem Verordnungsanteil unter den OAK von 89,22 %.

Bei 63,05 % der Versicherten, die OAK bekamen, wurde die ambulante Diagnose Vorhofflattern und Vorhofflimmern (I48 nach ICD-10) codiert. Die ambulanten Diagnosedaten wurden auch auf Codierung der Diagnosen Herzinfarkt (I21 akuter Myokardinfarkt oder I22 rezidivierender Myokardinfarkt), Schlaganfall (I63 Hirninfarkt oder I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet), Lungenembolie (I26) und Thrombose (I80 oder I82) analysiert. Die häufigsten Diagnosen der Versicherten, die Phenprocoumon, Dabigatran oder Rivaroxaban erhalten hatten, waren Lungenembolie oder Schlaganfall. Bei Apixaban fanden sich 22 Versicherte mit der Diagnose Vorhofflimmern. Weitere der oben genannten relevanten ambulanten Diagnosen konnten hier nicht identifiziert werden.

Die restlichen 36,95 % der Patientinnen und Patienten, die die Diagnose Vorhofflattern und Vorhofflimmern (I48 nach ICD-10) nicht bekamen und 2012 mit OAK behandelt wurden, wurden auch bezüglich der Codierung der oben genannten ambulanten Diagnosen verifiziert. Numerisch am häufigsten wurde die Diagnose Lungenembolie bei den Patienten mit allen verordneten nOAK identifiziert. Phenprocoumon und Rivaroxaban waren die am häufigsten verordneten Wirkstoffe für Versicherte mit dieser Diagnose.

Im Jahr 2012 wurden insgesamt 7.230 Patienten von einem Phenprocoumon-haltigen Präparat auf die nOAK umgestellt. 72 % der Umstellungen entfielen auf Xarelto®, während Pradaxa® nur in 27,8 % der Umstellungen verordnet wurde.

46 % (102.125) der Versicherten, die im Jahr 2012 Phenprocoumon in mindestens einem Quartal verordnet bekamen, erhielten im gleichen Quartal auch eine Komedikation mit Medikamenten wie NSAIDs, Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), Tilidin/Tramadol, Gyrasehemmer oder SSRI. Alle diese Wirkstoffe können die Blutungsneigung der Patienten durch additive Effekte erhöhen und somit das Risiko für Blutungen als UAE immens steigern. Die meisten dieser Versicherten (43 % der Versicherten mit Komedikation, und 19,8 % aller Versicherten mit Phenprocoumon) bekamen gleichzeitig zu Phenprocoumon NSAIDs mit einer Durchschnittsmenge von 60 DDD pro Person im Jahr 2012. Die höchsten Verordnungsmengen als Komedikation entfielen auf die SSRI mit durchschnittlich 178 DDD pro Jahr. Frauen, die Phenprocoumon einnahmen, bekamen häufiger eine potenziell problematische Komedikation als Männer, denen Phenprocoumon verordnet worden war. 20,9 % aller Frauen mit Phenprocoumon und 18,8 % aller Männer mit Phenprocoumon erhielten gleichzeitig (im selben Quartal) NSAIDs. Bei den SSRI waren es 5,2 % der weiblichen und 2,9 % der männlichen Phenprocoumon-Patienten. Nur bei den TAH war es genau umgekehrt: 7,9 % der Männer und nur 4,5 % der Frauen bekamen sie als Komedikation zu Phenprocoumon.

10,5 % (4.070) der Versicherten, die 2012 nOAKs erhielten, bekamen im gleichen Quartal mindestens eine Verordnung für TAH. 27 % (10.646) dieser Patienten hatten eine Komedikation mit NSAIDs. Im Durchschnitt bekamen die Versicherten 90 DDD TAH und 81 DDD NSAIDs pro Versichertem und Jahr. Während bei den Frauen mit nOAK 8,7 % im selben Quartal mindestens eine Verordnung für TAH bekamen, waren es bei den Männern 13 %. Die gleichzeitige Verordnung von NSAIDs betraf 24,9 % der Männer und 29,2 % der Frauen, die mit nOAK therapiert wurden.

Bei 9.166 Versicherten, die 2012 eine Therapie mit OAK bekamen, fand sich die 2012 stationär codierte Diagnose „Hämorrhagische Diathese durch Antikoagulanzen“ (ICD-10-WHO D68.3) wieder. Die meisten Fälle (7.038 Versicherte) mit erhöhter Blutungsneigung wurden unter einer

Behandlung mit ausschließlich Phenprocoumon verzeichnet. Bei der Therapie mit ausschließlich Dabigatran konnten 182 Fälle und mit Rivaroxaban 334 Fälle in den codierten Diagnosen gefunden werden. Wenn man die Prävalenz anteilig an allen Versicherten berechnet, die im Jahr 2012 ausschließlich mit dem entsprechenden Wirkstoff behandelt wurden, ergibt sich für Phenprocoumon eine Prävalenz für hämorrhagische Diathesen von 3,3 %. Bei Dabigatran und Rivaroxaban liegt sie bei 1,99 % bzw. 1,69 %. 792 Patienten mit einer solchen Diagnose wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da sie im Laufe des Jahres 2012 zwei oder mehrere Wirkstoffe der OAK erhalten haben, und somit der kausale Zusammenhang der Diagnose mit der Einnahme nicht sichergestellt werden konnte. Ob die Differenz tatsächlich die klinische Realität widerspiegelt, lässt sich aus den Sekundärdaten nicht feststellen. Zu erinnern ist aber daran, dass bei einer „Hämorrhagischen Diathese durch Antikoagulanzen“ z. B. durch Marcumar® mit Vitamin-K-Präparaten Antidote zur Verfügung stehen, um die ungehemmte Blutungsneigung zu stoppen – eine solche „Antidot-Therapie“ steht derzeit für die neuen nOAK noch immer nicht zur Verfügung. Wichtige Faktoren wie die Güte der INR-Einstellung bei den Phenprocoumon-Empfängern sowie die Adhärenz der Patienten und der tatsächliche Einfluss der potenziell problematischen Komedikation können nicht erfasst und berücksichtigt werden. Die gleichen Überlegungen gelten hinsichtlich des Versuchs, „den Schutz“ durch die Einnahme der Wirkstoffe zu evaluieren. Dazu wurden die stationären Diagnosen des Jahres 2012 für folgende Codierungen herangezogen: I21 akuter Myokardinfarkt, I63 Hirninfarkt und I64 Schlaganfall. Diese Diagnosen wurden nur dann berücksichtigt, wenn die Erstdiagnose nach der Erstverordnung des Medikamentes lag. Auf die Anzahl der Patienten bezogen, die eines der hier untersuchten Medikamente einnahmen, ergeben sich Prävalenzen, die bei Dabigatran auf ein höheres Risiko für einen akuten Myokardinfarkt (0,89 % vs. 0,73 %) oder einen Hirninfarkt (1,45 % vs. 0,94 %) bzw. Schlaganfall (0,28 % vs. 0,21 %) im Vergleich zu Phenprocoumon hindeuten könnten. Rivaroxaban schneidet dabei etwas besser als Phenprocoumon für einen akuten Myokardinfarkt (0,52 % vs. 0,73 %)

oder einen Hirninfarkt (0,78 % vs. 0,94 %) bzw. Schlaganfall (0,16 % vs. 0,21 %) ab. Dies sind allerdings einfache numerische Differenzen, deren statistische Signifikanz und vor allem klinische Relevanz nicht endgültig beurteilt werden können. Weitere Faktoren, die diese Erkrankungen begünstigen, konnten nicht erfasst und berücksichtigt werden.

Vergleich Rivaroxaban und Dabigatran

Die beiden Wirkstoffe Rivaroxaban und Dabigatran haben in den Jahren 2012 und 2013 offenbar die Hauptrolle unter den nOAK gespielt. Apixaban als Vertreter, der als letzter auf den Markt gekommen war, konnte diesen Vorsprung in der Marktbedeutung noch nicht aufholen. Obwohl Apixaban als einziger Wirkstoff die AMNOG-Bewertung durchlief und einen Zusatznutzen belegen konnte, wurde die Zulassungserweiterung zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei NVAF erst Ende 2012 erteilt. Daher muss Apixaban hier unberücksichtigt bleiben.

Weder für Rivaroxaban (Xarelto[®]) noch für Dabigatran (Pradaxa[®]) sind Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit oder des Sicherheitsprofils nachgewiesen. Rivaroxaban (Xarelto[®]) war mehrfach negativ in der Fach- und Laienpresse aufgefallen und steht möglicherweise im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Leberschäden und Todesfälle. Für keinen der beiden Wirkstoffe findet sich eine Präferenz, weder in nationalen noch internationalen Leitlinien. Pradaxa[®] erhielt die Zulassungserweiterung zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei NVAF ein gutes halbes Jahr früher als Xarelto[®]. Trotzdem erzielte Xarelto[®] schon 2012 einen deutlich besseren Ab- und Umsatz als Pradaxa[®] und konnte diesen 2013 noch extrem steigern.

Obwohl für beide Medikamente zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren keine Daten und kein Nachweis vorliegen, wurden diese 28 Patienten unter 18 Jahren verordnet.

Tabelle 3.1.6 Verordnungen für Pradaxa® und Xarelto® im Jahr 2012 für Versicherte der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht

	Alter in Jahren	Vers. mit VO Pradaxa®	Vers. mit VO Xarelto®	verordnete Packungen Pradaxa®	verordnete Packungen Xarelto®	verordnete DDD Pradaxa®	verordnete DDD Xarelto®
Männer	10-19	3	26	5	40	160	1.535
	20-29	17	124	39	238	1.374	10.175
	30-39	31	196	88	366	3.191	15.933
	40-49	137	491	486	1.002	19.509	50.866
	50-59	449	1.181	1.719	2.511	70.691	132.316
	60-69	1.219	2.260	5.784	4.943	231.252	295.521
	70-79	2.338	4.004	11.934	9.285	446.117	550.455
	80-89	1.305	2.235	6.844	5.548	213.838	303.224
	90-99	138	275	704	745	21.687	36.699
	100+	0	1	0	2	0	32
Gesamt:		5.637	10.793	27.603	24.680	1.007.819	1.396.756
Frauen	10-19	4	33	20	78	398	3.829
	20-29	11	247	16	501	487	22.786
	30-39	26	248	79	484	3.053	22.976
	40-49	103	686	436	1.400	16.087	63.207
	50-59	330	1.308	1.330	2.453	50.686	117.621
	60-69	1.136	2.683	5.243	5.466	203.368	286.652
	70-79	2.908	5.615	15.110	12.810	543.307	702.745
	80-89	2.331	4.405	12.311	11.506	371.622	592.741
	90-99	430	900	2.367	2.569	67.191	118.017
	100+	6	11	31	48	675	1.695
Gesamt:		7.285	16.136	36.943	37.315	1.256.874	1.932.269
Summe:		12.922	26.929	64.546	61.995	2.264.693	3.329.025

Es wurden im Jahre 2012 zwar 2.551 Packungen Pradaxa® mehr als Xarelto® verordnet, die DDD-Mengen lagen jedoch für Xarelto 47 % höher als für Pradaxa®. Insgesamt wurden 12.922 Versicherte mit Pradaxa® und 26.929 mit Xarelto® versorgt. Dies erklärt sich dadurch, dass eine DDD

bei Pradaxa[®] mit 220 mg definiert ist – dies entspricht zwei Tabletten à 110 mg. Bei Xarelto[®] entspricht eine Tablette mit 20 mg einer DDD. Die Ausgaben fallen für Xarelto[®] mit ca. 12,1 Mio. Euro deutlich höher aus als für Pradaxa[®] mit 7,01 Mio. Euro.

Die meisten Versicherten mit Verordnungen von Xarelto[®] oder Pradaxa[®] finden sich in den Altersgruppen der 70- bis 79-Jährigen bzw. der 80- bis 89-Jährigen. 41,5 % aller Männer, die Pradaxa[®] bekommen, sind 70 bis 79 Jahre alt. Bei den männlichen Xarelto[®]-Versicherten sind es entsprechend 37,1 %. 23,2 % der männlichen Patienten mit Pradaxa[®] sind 80- bis 89-Jährige, bei Xarelto[®] entsprechend 20,7 %. Bei den Frauen sind die Anteile der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen für Pradaxa 39,9 % und für Xarelto[®] 34,8 %. In der Altersgruppe der 80- bis 89-jährigen Frauen erhalten 32,0 % der Versicherten mit Verordnung Pradaxa[®] und 27,3 % Xarelto[®]. Diese Werte liegen deutlich über den Werten der gleichaltrigen Männer: Frauen in der Altersgruppe 80 bis 89 Jahre bekommen also deutlich häufiger Pradaxa[®] und Xarelto[®] (also nOAK) als Männer gleichen Alters.

Eine ähnliche Ungleichmäßigkeit der Versicherten mit Verordnungen zugunsten von Xarelto[®] kann auch bei den unter 40-Jährigen festgestellt werden. In diesen Altersgruppen bekommen Männer 6,8-mal häufiger Xarelto[®] als Pradaxa[®]. Bei den Frauen ist dieser Unterschied noch deutlicher: Die Verordnungshäufigkeit unterscheidet sich um mehr als das 12-fache zugunsten von Xarelto[®].

Verordnungen im Jahr 2013

Im Jahr 2013 haben die nOAK insgesamt ihren Umsatz zulasten der BARMER GEK um 186 % von 19,2 Mio. Euro auf 54,9 Mio. Euro erhöht. 72,3 % dieser Ausgaben entfielen auf das Präparat Xarelto[®], während Pradaxa[®] nur 23,7 % und Eliquis[®] lediglich 4,0 % der Kosten verursacht haben. Zwar hat Apixaban 2013 eine enorme Steigerung des Umsatzes durch die Erweiterung der Zulassung erzielt (+2,2 Mio. Euro, entspre-

chend +5.969 %), Xarelto® war aber trotzdem eindeutig der „Bestseller“ unter den nOAK: 27,7 Mio. Euro mehr Umsatz (+229 %). Pradaxa® hat einen Umsatzanstieg von 83,5 % erzielt. Im Jahr 2013 bekamen weniger Versicherte Phenprocoumon, 5.541 weniger als im Jahr 2012 und der Umsatz blieb annähernd gleich (-0,5 %). Von 63,3 Mio. Euro Ausgaben für orale Antikoagulanzen für Versicherte der BARMER GEK entfielen 2013 86,8 % auf die neuen Wirkstoffe.

Tabelle 3.1.7 Umsatz und Absatz der OAK im Jahr 2013 für Versicherte der BARMER GEK

	Phenprocoumon (Marcumar®, Generika)	Dabigatran (Pradaxa®)	Apixaban (Éliquis®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Summe nOAK	Summe OAK
Anzahl Versicherte mit VO						
Männer	106.761	7.663	2.043	24.413	33.131*	135.020*
Frauen	109.451	9.753	2.875	36.276	47.358*	150.083*
Gesamt	216.212	17.416	4.918	60.689	80.489*	285.103*
verordnete Packungen						
Männer	243.948	39.196	6.577	68.958	114.731	358.679
Frauen	227.919	52.009	9.398	104.747	166.154	394.073
Gesamt	471.867	91.205	15.975	173.705	280.885	752.752
verordnete DDD						
Männer	23.939.624	1.660.467	265.250	4.563.401	6.489.117	30.428.741
Frauen	22.288.966	2.104.581	351.150	6.445.549	8.901.280	31.190.246
Gesamt	46.228.590	3.765.048	616.400	11.008.950	15.390.397	61.618.987
Ausgaben in €						
Männer	4.332.140	5.703.156	955.258	16.294.263	22.952.677	27.284.817
Frauen	4.040.298	7.271.821	1.271.544	23.446.139	31.989.504	36.029.802
Gesamt	8.372.438	12.974.977	2.226.802	39.740.402	54.942.181	63.314.619

* Keine Summe der Daten, Anzahl nach Versichertennummer ermittelt

Abbildung 3.1.3 Prozentuale Anteile der verordneten Volumina (in DDD) der Wirkstoffe am Volumen aller OAK im Jahr 2013

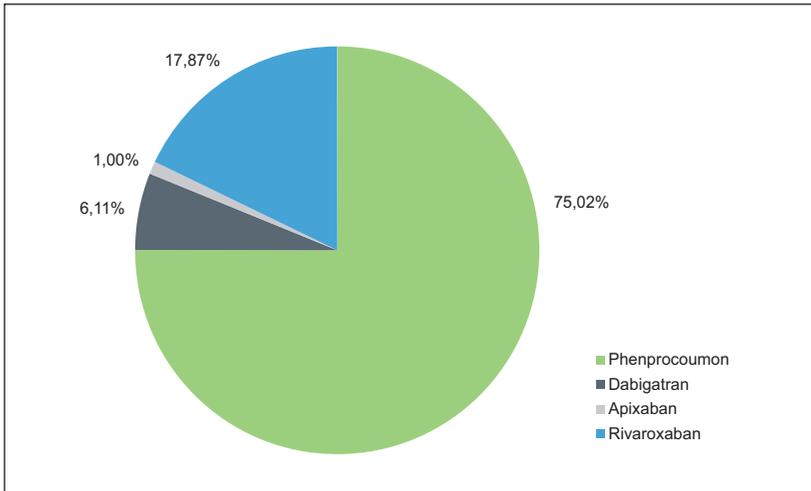
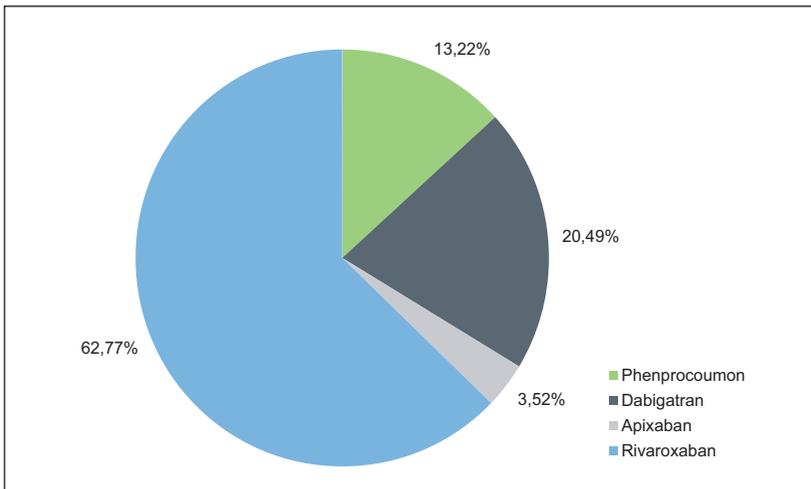


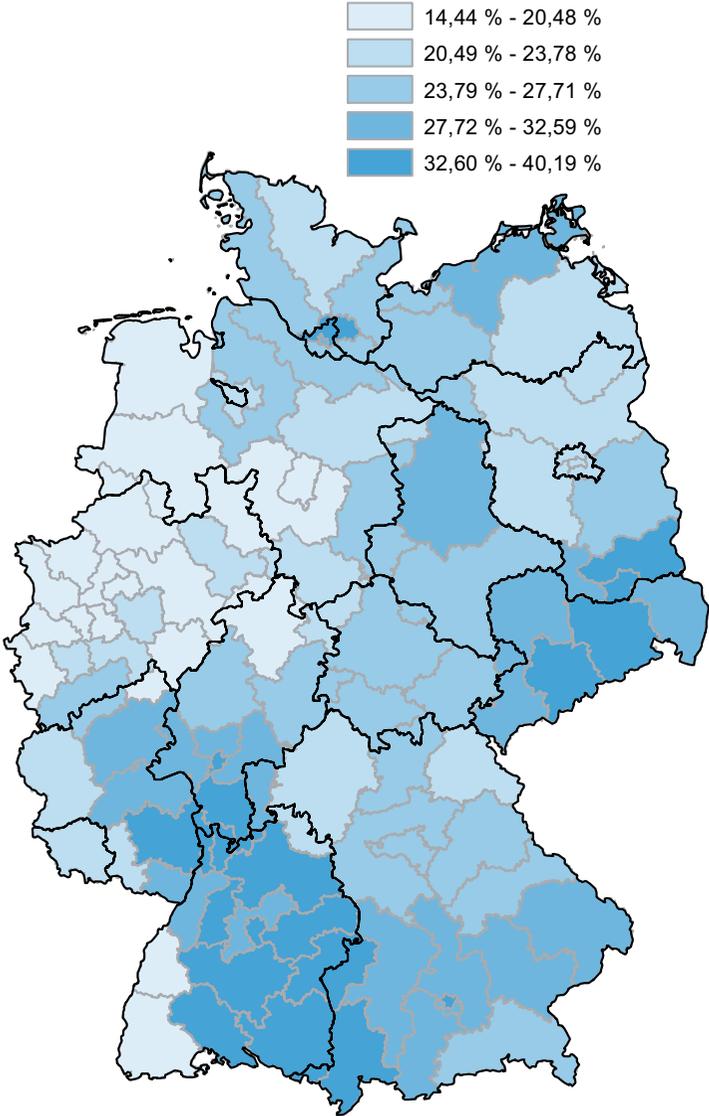
Abbildung 3.1.4 Prozentuale Anteile der Ausgaben für die verordneten Wirkstoffe an den Gesamtausgaben für OAK im Jahr 2013



Auch im Jahr 2013 gestaltete sich die Therapie mit den neuen OAK erkennbar kostenintensiver als die Behandlung mit dem bewährten Wirkstoff Phenprocoumon. So war auch 2013 Xarelto® (Rivaroxaban) der meist verordnete Wirkstoff von den nOAK. Die Kosten dafür beanspruchten 62,77 % der Ausgaben für OAK und 72,3% der Ausgaben für nOAK im Jahr 2013. Dies entspricht einer Steigerung von 43,5 %. Dem gegenüber steht ein Anteil von 17,87% am Verordnungsvolumen der OAK (in DDD). Im Vergleich dazu entfallen auf Phenprocoumon nur 13,2% der Ausgaben mit einem Ordnungsanteil unter den OAK von 75,02%.

Diese Zahlen (s. Tabelle 3.1.7) sprechen eindeutig dafür, dass sich die nOAK in der deutschen Ärzteschaft längst als Mittel der Wahl für orale Antikoagulation etabliert haben, so dass neu diagnostizierte Patienten direkt auf die neuen Wirkstoffe eingestellt werden. Weiterhin werden „marcumarisierte“ Patienten auf die nOAK umgestellt. Ob alle Umstellungen tatsächlich deswegen stattfinden, weil eine gute INR-Einstellung nicht möglich ist, lässt sich aus den vorliegenden Sekundärdaten nicht erschließen.

Abbildung 3.1.5 Anteil der nOAK an allen OAK in DDD nach Postleitregionen im Jahr 2013



Regionale Aspekte

Die Abbildung 3.1.5 zeigt die regionale Verteilung der Verordnungen der nOAK im Jahr 2013. Dargestellt wird der prozentuale Anteil des verordneten Volumens der nOAK in DDD am Verordnungsvolumen aller OAK in DDD in 2013. Es lassen sich dabei deutliche regionale Verordnungstendenzen ableiten. Am häufigsten werden die nOAK, wenn eine orale Antikoagulation erforderlich ist, in Baden-Württemberg und Sachsen verordnet. In manchen Kreisen dieser beiden Bundesländer beträgt der Verordnungsanteil der nOAK über 40%. Im Vergleich dazu erzielen die neuen Wirkstoffe in Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen mehrheitlich Anteile von unter 25%. Es lassen sich ein Nord-Süd- und ein West-Ost-Gefälle erkennen: Im Süden und im Osten Deutschlands werden die nOAK deutlich häufiger verordnet. Solche regionalen Tendenzen stehen im Gegensatz zu den Prinzipien der evidenzbasierten Pharmakotherapie. Sie können eher durch gezielte Marketingstrategien der Vertreter der Pharmazeutischen Industrie in diesen Regionen erklärt werden.

Fazit

Die Verordnungsdaten für die OAK zeigen eindrucksvoll, dass neue Arzneimittel von deutschen Vertragsärzten ziemlich rasch und leider auch kritiklos angenommen werden. Die Akzeptanz eines neuen Arzneimittels scheint sich entsprechend der Marketingstrategie des Anbieters zu entwickeln, ohne den tatsächlichen Innovationswert in Frage zu stellen. Eine medikamentöse Therapie nach dem Motto „neu kann nur besser sein“ kann sich aber als ziemlich risikoreich für die Patienten entpuppen. Viele hochgelobte angebliche Arzneimittelinnovationen sind in der Vergangenheit vom Markt genommen worden, nachdem sie vielen Menschen das Leben gekostet haben (prominenteste Beispiele sind sicherlich Lipobay® und Vioxx®). Die nOAK, allen voran der im AMNOG-Prozess geprüfte Wirkstoff Apixaban, scheinen aber eine neue und nützliche Möglichkeit zur Behandlung von Patienten mit NVAf anzubieten. Solange aber bei

Rivaroxaban und Dabigatran das Sicherheitsprofil und das Nutzen-Schaden-Verhältnis nicht abschließend geklärt worden sind, sollten diese Wirkstoffe auch nur bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, für die Vitamin-K-Antagonisten keine Option darstellen. Ein so breiter Einsatz, wie er sich momentan in Deutschland darstellt, ist durch die gegenwärtige Evidenz für die neuen Präparate nicht gerechtfertigt, er dient sicherlich vorrangig dem Umsatz der Pharmaindustrie und nicht der Sicherheit und der Gesundheit der Versicherten.

3.2 Multiple Sklerose – Neue Therapieoptionen

Roland Windt

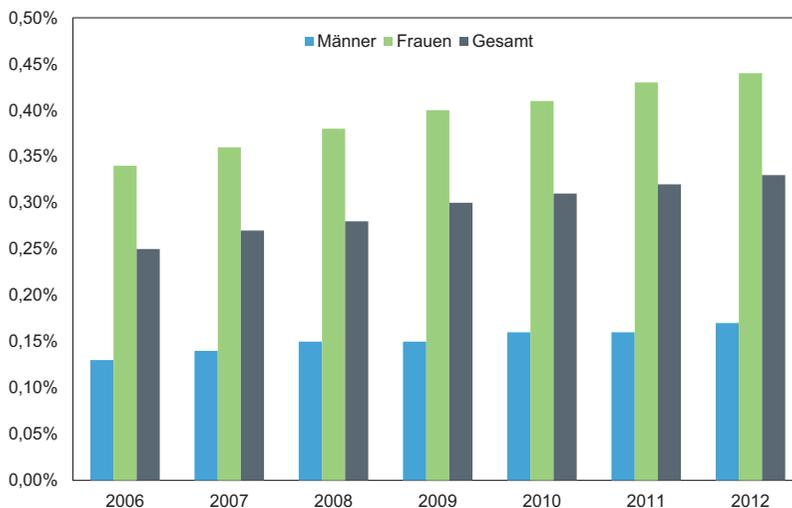
Die Erkrankung Multiple Sklerose und ihre Häufigkeit

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (Zettl, 2008). Es handelt sich dabei um eine Autoimmunerkrankung, bei der Immunzellen körpereigenes Gewebe als fremd erkennen und attackieren. Hiervon betroffen sind insbesondere die Nervenfaser-umhüllenden Myelinscheiden, welche für die neuronale Erregungsleitung als Isolatoren fungieren. Durch den krankheitsbedingten Abbau solcher Myelinscheiden („Entmarkung“) kommt es zu Störungen der Signalweiterleitung in den Nervenbahnen. Abhängig von den Bereichen und dem Ausmaß der „Entmarkung“ können die Symptome sehr unterschiedlich sein, weshalb von MS auch als „Krankheit der tausend Gesichter“ gesprochen wird: Zu den Symptomen zählen unter anderem Sensibilitätsstörungen, Seh- und Sprachstörungen, Spastiken, Gehstörungen, Probleme mit der Blasenentleerung und Verstopfung sowie kognitive Einschränkungen und Erschöpfung (Fatigue).

Nach früheren Schätzungen ging man in Deutschland von 100.000 bis 140.000 Betroffenen aus, was einer Prävalenz von bis zu 0,18% entspricht (Pugliatti et al., 2006). Allerdings wiesen neuere Ergebnisse auf Basis ambulanter Diagnosedaten auf eine höhere Diagnoseprävalenz hin (2008: 0,26%) (Windt, 2010). Eine Zunahme der MS-Diagnosen im Zeitraum 2006 bis 2012 zeigt auch Abbildung 3.2.1: Hier wurden die Anteile der BARMER GEK Versicherten berücksichtigt, für die pro Jahr in mindestens zwei Quartalen eine ambulant-ärztliche ICD-10-Diagnose G35 (Diagnosekennzeichen „G“ = gesichert) dokumentiert sein musste. Für den Zeitraum vor der Vereinigung der Krankenkassen BARMER Ersatzkasse (BEK) und Gmünder ErsatzKasse (GEK) im Jahr 2010 wurden Versichertendaten zusammengefasst. Die so ermittelte Prävalenz stieg bei

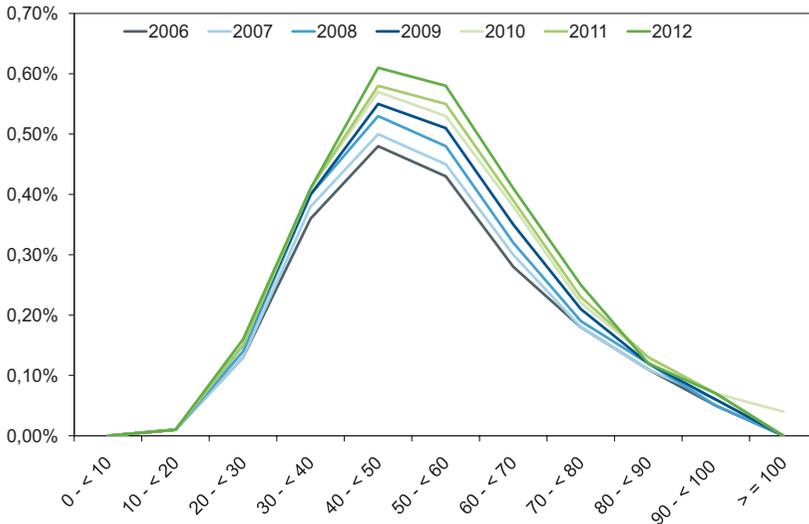
den Frauen kontinuierlich von 0,34 % (2006) auf 0,44 % (2012) an, bei den Männern von 0,13 % (2006) auf 0,17 % (2012). Ähnliche Zunahmen beobachtete auch Wild (2013), der Daten der Privaten Krankenversicherung analysierte.

Abbildung 3.2.1 Veränderung der auf ambulanten Diagnosedaten basierenden MS-Prävalenz in Prozent (Versicherte, 2006 bis 2012)



Im Jahr 2012 waren bei insgesamt 29.850 Versicherten der BARMER GEK in mindestens zwei Quartalen ambulante MS-Diagnosen codiert. Veränderungen hinsichtlich der betroffenen Altersgruppen gab es im Beobachtungszeitraum nicht: In der Altersgruppe „40 bis unter 50 Jahre“ wurden die meisten Versicherten mit MS-Diagnosen identifiziert (s. Abbildung 3.2.2). Dies folgt auch der Erkenntnis, dass MS eine Erkrankung ist, die im Regelfall in jüngeren Lebensjahren erstmalig auftritt. Auch in der deutschen MS-Register-Analyse von Flachenecker et al. (2008) zeigten sich die ersten Krankheitszeichen bei 70 % der Patientinnen und Patienten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Das durchschnittliche Alter der MS-Kranken lag bei 44,2 Jahren.

Abbildung 3.2.2 Anteil Versicherte mit MS-Diagnose nach Altersgruppen in Prozent (2006 bis 2012)



Bekannt ist ebenfalls, dass der Frauenanteil bei den Erkrankten höher liegt als bei den Männern. So berichteten Flachenecker et al. (2008), dass über zwei Drittel der Erkrankten weiblichen Geschlechts sind. Die Gründe für die in Abbildung 3.2.1 gezeigte Zunahme der Diagnosehäufigkeit sind unklar, wobei im Rahmen der Auswertung keine Beschränkung auf Erstdiagnosen (inzidente Fälle) stattfand. Eine mögliche Erklärung für die Zunahme wäre, dass nun Fälle als an MS erkrankt codiert werden, die diese Diagnose in früheren Jahren bei gleicher Konstellation nicht bekommen hätten. Bezogen auf die inzidenten Fälle kann dies zum Teil das Resultat einer verbesserten Diagnostik bzw. neuerer Diagnosekriterien sein. Letztere haben sich mit der Zeit verändert: In den Jahren 2005 und 2010 wurden jeweils modifizierte McDonalds-Kriterien publiziert, welche mittlerweile etabliert sind. Nach der zweiten Revision der McDonalds-Kriterien reicht nun bereits ein erster Schub und ein entsprechender Befund durch Kernspintomografie (MRT) aus (bei Ausschluss von Differenzialdiagnosen), um eine MS-Diagnose zu stellen (DGN & KKNMS, 2012).

Der vereinfachte und schnellere Weg zu einer MS-Diagnose kann auf der einen Seite dazu führen, dass tatsächlich Gesunde (oder MS-Kranke mit sehr niedriger Krankheitsaktivität) vermehrt als krank klassifiziert werden (verringerte Spezifität, siehe Runia et al., 2013). Auf der anderen Seite könnte ein aus der vereinfachten Diagnostik resultierender schnellerer Therapiebeginn bei tatsächlich vorliegender MS sinnvoll sein. So gibt es Hinweise dafür, dass durch die sofortige Einleitung einer Beta-Interferon-Behandlung bei Patienten mit Erstereignissen (klinisch isoliertes Syndrom, CIS) die Manifestation einer MS zumindest hinausgezögert werden kann (Kremenchtzky & Kinkel, 2010). Als Grund für die allgemeine Zunahme von Diagnosecodierungen im GKV-Bereich wird bei bestimmten Erkrankungen auch immer wieder der morbiditätsorientierte Risikoausgleich (Morbi-RSA) diskutiert. So wurden bei einigen Krankheiten Diagnosezunahmen festgestellt, für die Krankenkassen besonders hohe Zuweisungen erhalten, falls deren Versicherte daran leiden (Arndt et al., 2010). MS ist eine Erkrankung, für die es solche Zuweisungen aus dem Gesundheitsfonds gibt. Ob nun aber die Diagnosezunahme durch ein ärztliches „Up-Coding“ (ungerechtfertigtes Codieren von Diagnosen), ein „Right-Coding“ (Berichtigung der Dokumentation oder zutreffende Diagnostik) oder allgemein durch ein höheres Bewusstsein (Awareness) für die Erkrankung bedingt ist, oder ob eine tatsächliche Morbiditätszunahme der Grund ist, kann auf Basis der Routinedaten der BARMER GEK nicht geklärt werden. Hier wäre eine klinische Validierung der Diagnosen notwendig.

Arzneimittelbehandlung von MS

Entsprechend der ganz unterschiedlichen Krankheitsanzeichen kommen zur Symptombehandlung auch sehr verschiedene Arzneimittel zum Einsatz, beispielsweise nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen zur Behandlung von Schmerzen, der 2011 in den Markt eingeführte Kaliumkanalblocker Fampridin zur Behandlung von Gehstörungen, die muskelentspannenden Wirkstoffe Baclofen oder Nabiximols (Canna-

bis-Extrakt) zur Behandlung von Spastiken (Henze et al., 2006; DGN & KKNMS, 2012). Mittlerweile stehen auch für die immunmodulierende Langzeittherapie eine ganze Reihe MS-spezifischer Arzneimittel zur Verfügung. Dies war vor Jahrzehnten noch anders: Bevor die Beta-Interferone 1995 für die Basisbehandlung von MS zugelassen wurden, gab es im Prinzip neben der Glucocorticoid-Therapie („Kortison“-Tabletten) zur Schubbehandlung im Wesentlichen nur Azathioprin. Dieses Immunsuppressivum wird heutzutage eher selten verordnet und hat in Leitlinien auch nur einen Reservestatus (DGN & KKNMS, 2012). Neueren Publikationen zufolge gibt es Hinweise darauf, dass die Nutzen-Schaden-Relation von Azathioprin nicht schlechter als bei Beta-Interferonen ist (Casetta et al., 2009). Die Anhaltspunkte für eine den Beta-Interferonen vergleichbare Schubreduktion sind auch in den aktuell noch gültigen Therapiehinweisen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise beschrieben, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Jahr 2001 veröffentlicht worden sind (G-BA, 2013b). Insgesamt mangelt es jedoch an klinischen Studien nach heutigen Standards, so fehlt es an direkten Vergleichsstudien mit Beta-Interferonen und Glatirameracetat, um den therapeutischen Stellenwert von Azathioprin bei MS abschließend beurteilen zu können. Die Jahrestherapiekosten liegen mit unter 1.000 Euro deutlich niedriger als die von Beta-Interferonen (ab ca. 16.000 Euro) (s. Tabelle 3.2.1). Die Anfang 1996 erstmalig in Deutschland vermarkteten Beta-Interferone und das im Jahr 2001 in den Markt eingeführte Glatirameracetat entwickelten sich zu „Blockbustern“, die seit einigen Jahren in den Ranglisten der umsatzstärksten Arzneimittel weit oben zu finden sind, so auch im Jahr 2013 (s. Tabelle 2.2.11). Hinzu kam im Jahre 2011 der Wirkstoff Fingolimod. Auf die Präparate mit diesen vier Wirkstoffen Interferon beta-1a (Rebif[®], Avonex[®]), Interferon beta-1b (Betaferon[®], Extavia[®]), Glatirameracetat (Copaxone[®]) und Fingolimod (Gilenya[®]) entfiel im Jahr 2013 in Deutschland der beachtliche Industrieumsatz von knapp 1,3 Mrd. Euro (s. Tabelle 3.2.1).

Tabelle 3.2.1 Zugelassene Arzneimittel für die Langzeitbehandlung der schubförmig-remittierenden MS

Wirkstoff (Handelsname)	im Markt seit*	Industrieumsatz in Deutschland (2013)** in €	Therapiekosten/Jahr*** in €	Zulassung: Wann ist ein Einsatz möglich?
Alemtuzumab (Lemtrada®)	10/2013	0,2 Mio.	46 Tsd.	von Beginn an (aktive MS)
Azathioprin (Imurek® u.a.****)	07/1967	3 Mio.	<1 Tsd.	IFN β nicht geeignet oder stabiler Verlauf unter Aza.
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	02/2014	–	27 Tsd.	von Beginn an
Fingolimod (Gilenya®)	04/2011	172 Mio.	22 Tsd.	IFN β nicht erfolgreich oder rasch fortschreitende MS
Glatirameracetat (Copaxone®)	11/2001	277 Mio.	18 Tsd.	von Beginn an
Interferon β-1a (Rebif® und Avonex®)	05/1997	555 Mio.	20 Tsd.	von Beginn an
Interferon β-1b (Betaferon® und Extavia®)	01/1996	186 Mio.	16 Tsd.	von Beginn an
Natalizumab (Tysabri®)	08/2006	92 Mio.	30 Tsd.	hochaktive MS trotz IFN β o. rasch fortschreitende MS
Teriflunomid (Aubagio®)	10/2013	8 Mio.	23 Tsd.	von Beginn an

* bezogen auf das Erstanbieter-Präparat

** Daten nach IMS (bei mehreren Präparaten aufsummiert)

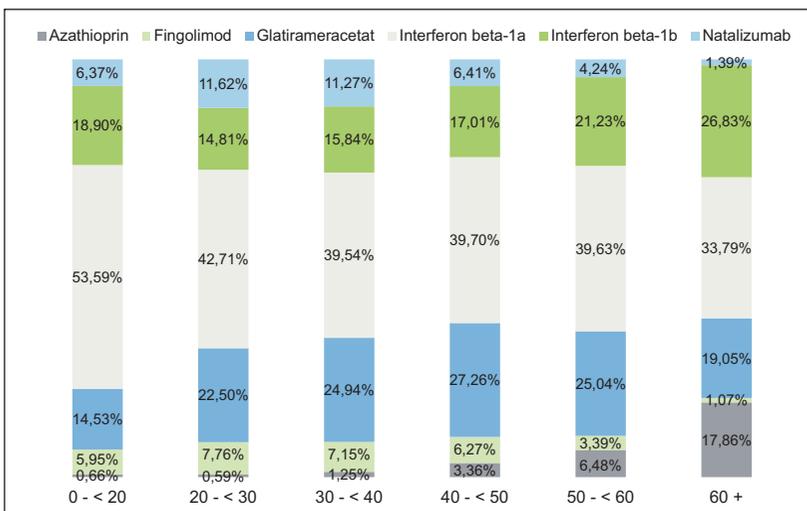
*** berechnet auf Basis der Apothekenverkaufspreise abzüglich Apotheken- und Herstellerpflicht-rabatte; berechnet mit den günstigsten Präparaten, bezogen auf einen 1-Jahres-Zeitraum; nur Erhaltungsdosen (bei Alemtuzumab erstes Behandlungsjahr)

**** nicht alle Azathioprin-Generika sind für die MS-Behandlung zugelassen (nur der Umsatz der Präparate mit Zulassung wurde betrachtet); IFN β = Beta-Interferone

Auch in der BARMER GEK dominieren in der Langzeitbehandlung der MS die Beta-Interferone (Interferon beta-1a und Interferon beta-1b) und Glatirameracetat (s. Abbildung 3.2.3). In dieser Darstellung nach Altersgruppen ist auffallend, dass bei Azathioprin mit zunehmendem Alter auch der Verordnungsanteil größer wird: Bei den über 60-Jährigen bekommen fast so viele MS-Kranke Azathioprin verschrieben wie Glatirameracetat. Dies kann ein Indiz dafür sein, dass die in früheren Jahren auf den damals einzigen MS-Immunmodulator eingestellten Patienten bei diesem Arzneimittel bleiben und offenbar damit ausreichend therapeutisch versorgt werden können. Es kann aber auch sein, dass hier in Ermange-

lung geeigneter Alternativen ein Einsatz bei der sekundär progressiven Verlaufsform von MS (SPMS) erfolgt. Die SPMS stellt gewissermaßen eine Spätform der MS dar, die aus der schubförmig-remittierenden MS hervorgehen kann, und deshalb bei älteren Patienten häufiger vorkommt. Azathioprin war in der Vergangenheit sicherlich auch dann eine Alternative, wenn die Spritzentherapie vielleicht aufgrund kognitiver Defizite nicht geeignet erschien. In den höheren Altersgruppen nimmt gleichzeitig der Anteil der Patienten ab, die mit dem neueren Antikörper Natalizumab (Eskalationstherapie) behandelt werden, während bei den Beta-Interferonen der Anteil mit Interferon beta-1b (z. B. Betaferon®) zunimmt. Die Beta-Interferone sind ansonsten in jeder Altersgruppe die verordnungstärkste Wirkstoffgruppe in der MS-Langzeittherapie.

Abbildung 3.2.3 Verordnungsanteile von Wirkstoffen zur MS-Langzeitbehandlung bei Versicherten mit MS nach Altersgruppen (2012)



Hinsichtlich der Verhinderung von Schüben scheinen Beta-Interferone und Glatirameracetat ähnlich wirksam zu sein (Mikol et al., 2008; O'Connor, 2010). In einem direkten Vergleich waren unter Interferon beta-1b mehr

Patienten schubfrei als unter Interferon beta-1a (Durelli et al., 2002). Wenn eine Beta-Interferon-Therapie notwendig ist, könnten Neueinstellungen auf die beta-1b-Variante wirtschaftlicher sein, da die Jahrestherapiekosten vergleichsweise niedriger ausfallen (s. Tabelle 3.2.1). Die verordnungstarken Beta-Interferone und Glatirameracetat sind jedoch nicht bei allen MS-Kranken indiziert und erfolgreich: Das Ausmaß des Langzeitnutzens (Verhinderung bzw. Verzögerung einer Behinderungsprogression) ist noch immer nicht endgültig geklärt (Marriott & O'Connor, 2010) und nach den Ergebnissen einer Versorgungsanalyse erleidet etwa ein Drittel der MS-Kranken trotz immunmodulierender Therapie jährlich einen Schub (Mäurer et al., 2011). Im Praxisalltag kommt es häufig zu Therapieabbrüchen, oft in den ersten sechs Behandlungsmonaten (Patti, 2010), aber auch noch nach längerer Zeit. In einer kleineren Studie brachen während einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 4,2 Jahren zum Beispiel 46 % der MS-Patienten eine Interferon-Behandlung ab (Portaccio et al., 2008). Gründe waren im Wesentlichen mangelnde therapeutische Wirksamkeit und starke unerwünschte Wirkungen. Aber auch die Notwendigkeit, solche Medikamente zu spritzen, kann sich negativ auf die Therapieadhärenz auswirken (Turner et al., 2009).

Neue Wirkstoffe zur MS-Langzeitbehandlung

Die MS-Langzeittherapie befindet sich gerade in einem stärkeren Wandel. In den letzten Jahren kamen verstärkt neue MS-Arzneimittel auf den Markt, die – wie das „Alt-Arzneimittel“ Azathioprin – oral verfügbar sind: 2011 wurde mit Fingolimod (Handelsname: Gilenya[®], Hersteller: Novartis) die erste „MS-Kapsel“ in den Markt eingeführt, in den Jahren 2013 bzw. 2014 erhielten mit Teriflunomid (Aubagio[®] von der Sanofi-Tochter Genzyme) und Dimethylfumarat (Tecfidera[®] von Biogen Idec) zwei weitere orale MS-Arzneimittel die Zulassung in der EU. Fingolimod ist aber erst dann indiziert, wenn Beta-Interferone nicht ausreichend wirken oder eine rasch fortschreitende hochaktive MS vorliegt (s. Tabelle 3.2.1). Die Schubrate konnte in einem 1-Jahres-Zeitraum unter Fingolimod stärker

reduziert werden als unter Interferon beta-1a (Cohen et al., 2010). Allerdings stehen dieser erhöhten Wirksamkeit auch erhebliche Nebenwirkungen gegenüber (schwere Infektionen, kardiale Risiken u. a.), weshalb das Arzneimittel nicht „breit“ für alle Patienten mit schubförmiger MS zugelassen wurde. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) stellte für Fingolimod in seinem Beschluss Ende März 2012 lediglich für die Behandlung der seltener vorkommenden, rasch fortschreitenden Erkrankungsform Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen fest. Hier kam es seltener zur Nebenwirkung „grippeähnliche Symptome“ (G-BA, 2012). Für die anderen Indikationen reichten die Ergebnisse nach der Auftrennung in einzelne Subgruppen gemäß Zulassung nicht mehr für eine positive Nutzenbewertung aus (G-BA, 2012; Windt, 2012). Dass das Nebenwirkungsprofil von Fingolimod insgesamt als eher problematisch einzustufen ist, wurde auch nach der Markteinführung deutlich. Mit vier Rote-Hand-Briefen informierte der Hersteller Fachkreise über Therapierisiken von Fingolimod, die zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht bekannt waren. Es ging um die Möglichkeit von Überleitungsstörungen am Herzen unter der Fingolimod-Therapie, weshalb eine sorgfältige Überwachung zu Therapiebeginn erforderlich ist. Zudem wurde auf das Auftreten eines u. U. lebensbedrohlichen Hämophagozytischen Syndroms (HPS) hingewiesen.

Im Gegensatz zu Fingolimod können Teriflunomid und Dimethylfumarat entsprechend der Zulassung bereits zu Beginn einer MS-Erkrankung zum Einsatz kommen (s. Tabelle 3.2.1). Letzteres gilt auch für den im Herbst 2013 in den Markt eingeführten Wirkstoff Alemtuzumab (Lemtrada[®] von der Sanofi-Tochter Genzyme), der für die Behandlung einer aktiven schubförmigen MS zugelassen ist. Es handelt sich zwar nicht um ein Arzneimittel zum Schlucken, es wird vielmehr wie die älteren MS-Präparate gespritzt, aber im Gegensatz zu diesen nur fünf Tage hintereinander, worauf zunächst eine einjährige (!) Behandlungspause folgt, nach welcher das Arzneimittel an drei weiteren Tagen verabreicht wird. Dies klingt auf den ersten Blick nach einem großen Vorteil, weil es die Therapie enorm vereinfacht. Das Behandlungsintervall zeigt aber auch, dass nicht nur von

einer langfristigen Wirkung auszugehen ist, sondern entsprechend langfristig auch auftretende Nebenwirkungen einzukalkulieren sind. Die unerwünschten Wirkungen waren ein Grund dafür, dass die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde FDA im Gegensatz zur europäischen Behörde EMA Ende 2013 eine Zulassung für Alemtuzumab bei MS ablehnte: Nach Meinung der FDA lieferte die Firma Genzyme keine ausreichenden Daten aus adäquat kontrollierten Studien, die gezeigt hätten, dass der Nutzen den Schaden (in Form schwerer unerwünschter Wirkungen) überwiegt. Hierzu sei gegebenenfalls noch mindestens eine weitere methodisch geeignete klinische Studie notwendig, in der das Alemtuzumab gegen ein zweckmäßiges Vergleichsmedikament getestet wird (Medscape Pharmacists, 2013).

Alemtuzumab und Dimethylfumarat sind schon länger bekannte Wirkstoffe, weshalb es keine frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss gibt, wie sie seit 2011 gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen vorgesehen ist. Der monoklonale Antikörper Alemtuzumab war bis zur Rücknahme der Zulassung im September 2012 (durch den pharmazeutischen Unternehmer) als MabCampath® (in einer anderen Dosierung) für die Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zugelassen und kann für dieses Anwendungsgebiet aktuell nur noch im Rahmen sogenannter Compassionate-Use-Programme aus dem Ausland bezogen werden. Nach Rücknahme der Zulassung wäre ein Einsatz jedoch „off label“, weshalb hier Ärzte mit der Verordnung ein erhöhtes Haftungsrisiko eingehen. Kritiker warfen dem Unternehmen Genzyme vor, die Rücknahme und Neueinführung unter dem Namen Lemtrada® aus Profitgründen vollzogen zu haben (AMB, 2013). Die Indikation MS bietet einen lukrativen Markt mit deutlich mehr Patienten als die wenigen Hundert CLL-Erkrankten, die in Deutschland für eine Therapie mit Alemtuzumab in Frage kommen. Auch preislich gab es eine drastische Änderung: Bezogen auf 1 mg Wirkstoff lagen die Kosten für das Krebsmedikament MabCampath® bei 21 Euro, für Lemtrada® sind es nun 887 Euro (AMB, 2013). In zwei

Jahren werden acht Flaschen Lemtrada® für eine MS-Therapie benötigt, eine davon kostet derzeit 10.654 Euro (Apothekenverkaufspreis). Allerdings gibt es zumindest vielversprechende Hinweise auf eine spürbar verbesserte Schubreduktion: In der Studie CARE-MS I blieben in zwei Jahren unter Interferon beta-1a lediglich 59% der zuvor unbehandelten MS-Patienten schubfrei, unter Alemtuzumab waren es 78% (Cohen et al., 2012). Unklar ist jedoch der Nutzen nach zwei Jahren Behandlung. Problematisch ist auch hier, wie bei Fingolimod, das komplexe Nebenwirkungsprofil (infusionsassoziierte Symptome, Entwicklung sekundärer Autoimmunerkrankungen und Infektionen), welches ein regelmäßiges und langfristiges Monitoring erfordert (Limmroth et al., 2014). Dass bei solchen Indikationsveränderungen bekannter Wirkstoffe das AMNOG nicht angewendet werden kann, deutet auf eine Lücke im Bewertungsprozess hin. Das Beispiel Alemtuzumab sollte dazu führen, ergänzende Regelungen in das AMNOG einzuführen, die unabhängig vom Bekanntheitsgrad eines Wirkstoffes bei einer neuen Indikation immer auch die Frühbewertungsprozedur wie bei neuen Wirkstoffen verpflichtend macht. Generell sind für MS-Arzneimittel mehr Langzeit-Studiendaten (> 2 Jahre) wünschenswert, idealerweise auch im direkten Vergleich mit aktivem Komparator, um valide Aussagen über den Einfluss auf die Krankheitsprogression treffen zu können. Zudem erscheint es sinnvoll, dass in Studien zur Messung des Behinderungsgrades nicht nur, wie bislang üblich, die EDSS (Expanded Disability Status Scale) als Parameter genutzt wird, sondern ergänzend bzw. stattdessen der umfassendere MSFC-Score (MS Functional Composite Score), der auch die Funktion der oberen Extremitäten und insbesondere zusätzlich kognitive Funktionen abbildet. Leider ist dieser Score international noch nicht so gebräuchlich (Meyer-Moock et al., 2014).

Auch das Fumarsäurederivat Dimethylfumarat ist ein bereits seit langem bekannter Wirkstoff. Es ist hierzulande erst seit Februar 2014 unter dem Namen Tecfidera® im Handel, nachdem es zunächst zu Verzögerungen kam, weil der Unternehmer noch den Unterlagenschutz geklärt wissen wollte. Die Wirkung von Fumarsäurederivaten bei Psoriasis (Schuppen-

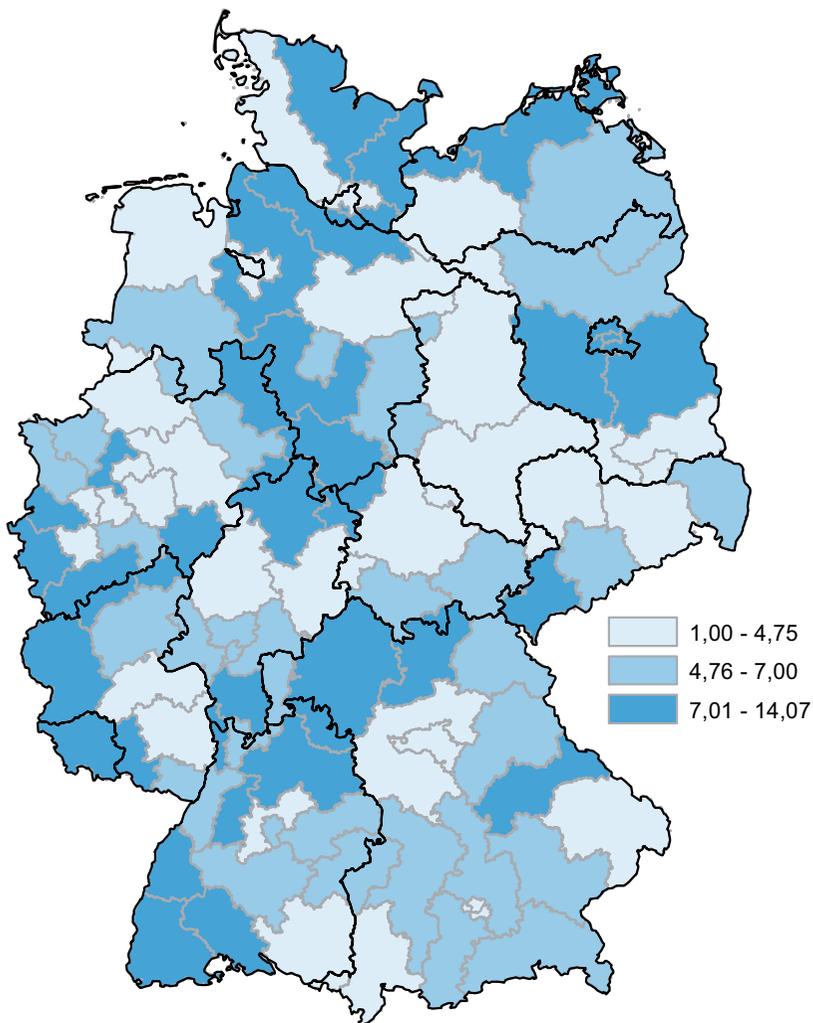
flechte) ist seit Ende der 1950er Jahre bekannt (Schweckendieck, 1959), 1994 wurde für diese Indikation das Fertigarzneimittel Fumaderm® zur Therapie zugelassen. Da bei Schuppenflechte-Patienten, die gleichzeitig an MS litten, auch positive Effekte auf die MS-Erkrankung beobachtet wurden, startete man vor über zehn Jahren eine kleine Studie mit MS-Patienten. Hierbei konnte gezeigt werden, dass sich unter Fumaderm® die Zahl sogenannter Gadolinium-aufnehmender Läsionen im zentralen Nervensystem reduzierte (Schimrigk et al., 2006). Im Jahr 2012 wurden schließlich zwei Zulassungsstudien für ein neues MS-Arzneimittel auf Fumarsäurebasis publiziert, die DEFINE-Studie (Gold et al., 2012) und die CONFIRM-Studie (Fox et al., 2012). In erstgenannter wurde nur gegen ein Scheinmedikament (Placebo) getestet, in zweitgenannter Studie ist in einem Studienarm auch eine Therapie mit Glatirameracetat enthalten, wobei in der Auswertung auch hier jeweils nur mit Placebo verglichen wurde. Nach den Ergebnissen scheint Dimethylfumarat MS-Schübe ähnlich reduzieren zu können wie Glatirameracetat, ein positiver Einfluss auf das Fortschreiten von Behinderungen konnte allerdings nicht belegt werden (Fox et al., 2012). Direkte Vergleiche mit Beta-Interferonen liegen nicht vor. Vor allem zu Beginn der Behandlung kommt es häufig zum „Flushing“ (Hitzegefühl, Rötung), größere Sicherheitsprobleme wie bei anderen neuen MS-Arzneimitteln traten in den klinischen Studien dagegen nicht auf. Preislich liegt Tecfidera® auf hohem „MS-Niveau“ (Jahrestherapiekosten ca. 27.000 Euro) und ist damit deutlich teurer als Fumarsäure-Rezepturen. Bezogen auf die Dimethylfumarat-Menge ist das MS-Mittel sechsfach teurer als das Psoriasis-Fertigarzneimittel Fumaderm®.

Im Gegensatz zu Dimethylfumarat und Alemtuzumab handelt es sich bei Teriflunomid (Aubagio®) um einen neuen Wirkstoff, der mit dem Rheuma-Wirkstoff Leflunomid (Arava®) verwandt ist. Daher fand im März 2014 auch eine frühe Nutzenbewertung durch den G-BA statt. Für den Vergleich wurden Daten einer Studie genutzt, in der eine Gruppe den Wirkstoff Teriflunomid erhielt und die andere Gruppe Interferon beta-1a (Vermersch et al., 2013). Im Mittel wurden die Studienteilnehmer über

mehr als ein Jahr behandelt. Schübe traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf, auch der Einfluss auf die Entwicklung krankheitsbedingter Behinderungen war vergleichbar. Für eine abschließende Beurteilung wären hier jedoch weitere Daten aus länger andauernden Studien (mindestens zwei Jahre) notwendig. Die Einnahme von Aubagio® als Tablette hat den Vorteil, dass die Nebenwirkung „Reaktionen an der Einstichstelle“, die bei Interferon-Spritzen häufig vorkommt, entfällt. Die Nebenwirkung „grippe-ähnliche Symptome“ trat unter der Behandlung mit Aubagio® ebenfalls seltener auf. Dafür sind andere Nebenwirkungen wie Haarausfall und Durchfall häufiger. Der G-BA kam insgesamt zur der Bewertung, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (G-BA, 2014b).

Abbildung 3.2.4 stellt die regionale Verteilung von Verordnungsanteilen in definierten Tagesdosen (DDD) der neuen oralen MS-Wirkstoffe Fingolimod und Teriflunomid zur Langzeitbehandlung der schubförmig-remittierenden MS dar. Dimethylfumarat konnte nicht berücksichtigt werden, da es erst seit Februar 2014 im Handel ist. Die Verordnungsanteile von Fingolimod und Teriflunomid beziehen sich auf das Verhältnis aller marktrelevanten Wirkstoffe für diese Indikation ohne Azathioprin, da dieser Wirkstoff auch für andere Indikationen zugelassen ist. Es ist zu erkennen, dass der Verordnungsanteil je nach Postleitregion zwischen 1,00% und 14,07% stark variiert. Orale MS-Wirkstoffe werden verstärkt in einigen nördlichen Regionen (z. B. in Niedersachsen) sowie mehreren südwestlichen Regionen (z. B. in Baden-Württemberg) verordnet, während in einigen östlichen Bundesländern (z. B. Sachsen-Anhalt) die entsprechenden Verordnungsanteile niedriger ausfallen.

Abbildung 3.2.4 Verordnungsanteile neuer oraler MS-Wirkstoffe (Fingolimod, Teriflunomid) in Bezug auf alle MS-Langzeittherapeutika in Prozent nach Postleitregionen (2013)

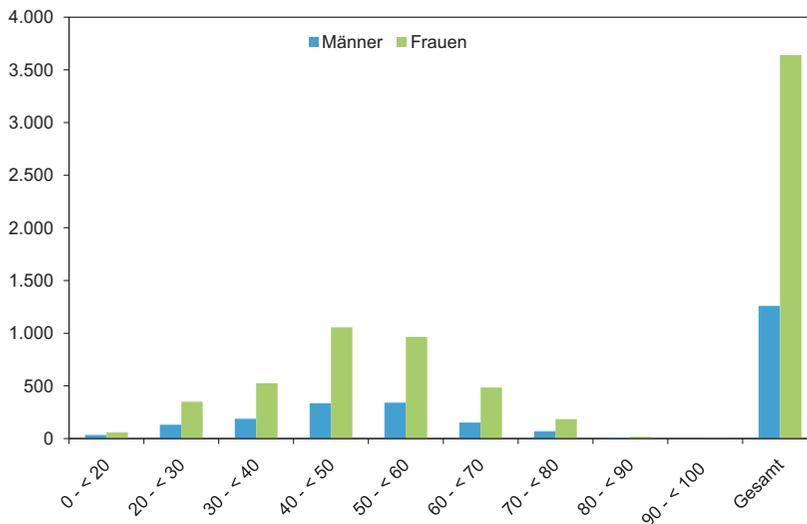


Eigene Darstellung, Verordnungsanteile in DDD, standardisiert nach Alter und Geschlecht

Zur Krankenhausbehandlung von MS

Im Jahr 2012 wurden 4.899 Versicherte der BARMER GEK wegen der Erkrankung MS stationär aufgenommen (ICD-10-Hauptentlassungsdiagnose G35), die meisten davon im Alter zwischen 40 und 60 Jahren und entsprechend der MS-typischen Geschlechterverteilung zu rund zwei Dritteln weiblich (s. Abbildung 3.2.5). Die hier dargestellte Altersverteilung entspricht der Verteilung, wie man sie auch von den ambulanten Fällen kennt.

Abbildung 3.2.5 Anzahl Versicherte mit stationärer MS-Diagnose nach Altersgruppen (2012)

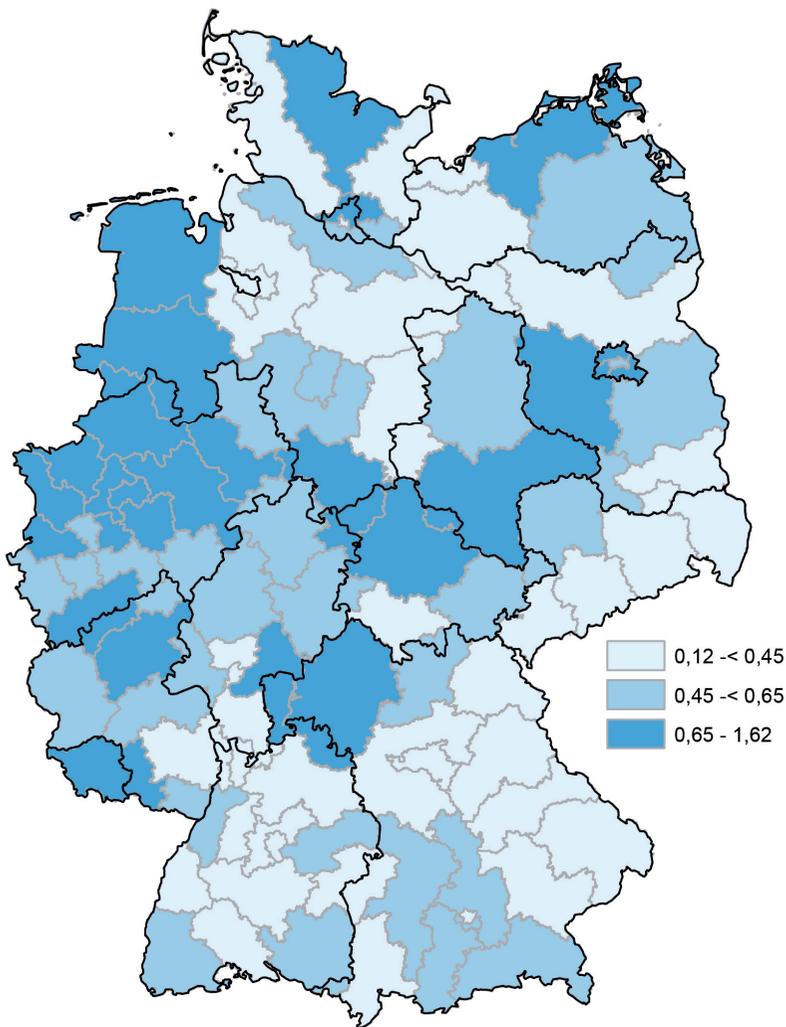


Zwischen den Postleitregionen Deutschlands variiert die MS-Hospitalisierungsrate zwischen 0,12 Versicherten in der PLZ-Region 93 im Raum Regensburg (Bayern) und 1,62 Versicherten im PLZ-Bereich 48 im Raum Münster (Nordrhein-Westfalen) pro 100.000 Versicherte (s. Abbildung 3.2.6). Mehr stationäre Aufnahmen finden sich vor allem im Nordwesten und der Mitte Deutschlands. Insbesondere in den südlichen Bundeslän-

dem Bayern und Baden-Württemberg sowie in Sachsen ist der Anteil Personen mit stationärer MS-Behandlung dagegen geringer. Die Gründe für die regionalen Differenzen sind im Einzelnen nicht klar.

Bezogen auf die 29.850 Versicherten mit mindestens zwei ambulanten MS-Diagnosequartalen im Jahr 2012 lag der Anteil der stationär wegen dieser Erkrankung Behandelten bei 14,6% (4.357 Versicherte mit ICD-10-Hauptentlassungsdiagnose G35). Gerade bei MS ist es problematisch, Gründe für stationäre Einweisungen allein auf Basis von Routinedaten zu finden. Hierzu bedürfte es weiterer Daten, um etwa den tatsächlichen Schweregrad abzuschätzen. Um abzuklären, ob z. B. Fehl- oder Unterversorgung mit Arzneimitteln als Ursache in Frage kommen, sind umfassendere Auswertungen notwendig, die Daten aus Primärerhebungen und klinische Daten mit einbeziehen. Auch wenn sich kausale Zusammenhänge aus genannten Gründen mit üblichen Routinedaten nicht ergründen lassen, soll im Folgenden die Medikation von hospitalisierten MS-Patienten im zeitlichen Zusammenhang mit der stationären Aufnahme analysiert werden. Hierzu wurden zunächst diejenigen der insgesamt 4.899 aufgrund von MS hospitalisierten Patienten selektiert, die im 1. Halbjahr 2012 stationär aufgenommen wurden (n=3.108). Von diesen Patienten wurden dann lediglich diejenigen über insgesamt ein Jahr betrachtet, die im Halbjahreszeitraum vor der jeweiligen ersten Aufnahme des 1. Halbjahres 2012 (Indexdatum) keine Hospitalisierung hatten (n=2.168). Die durchgehende Versichertenzeit war Voraussetzung. Von den so definierten 2.168 MS-Patienten bekamen 1.459 (67,3%) im Halbjahr zuvor keine Arzneimittel für die Basis- oder Eskalationstherapie der MS im ambulant-ärztlichen Bereich verschrieben. 400 der zuvor Unbehandelten erhielten im Anschluss an die Hospitalisierung erstmalig entsprechende Arzneimittelverordnungen (Halbjahreszeitraum nach dem Indexdatum). Hier stellt sich daher die Frage, ob bei 67,3% der Hospitalisierten eine immunmodulierende MS-Basistherapie eine solche Einweisung hätte verhindern können. Diese Frage lässt sich allerdings mit den vorliegenden Daten nicht ausreichend schlüssig beantworten. Möglicherweise

Abbildung 3.2.6 Anzahl Versicherte mit stationärer MS-Behandlung (Diagnose G35) nach Postleitregionen (2012, Angaben pro 100.000 Versicherte)



fürte bei 27,4 % (n=400) der Unbehandelten eine Verschlechterung der Krankheitssituation und die damit zusammenhängende stationäre Aufnahme zur Einleitung einer medikamentösen Therapie, während 1.059 der untersuchten MS-Patienten weder vor noch nach der Hospitalisierung eine MS-Medikation erhielten (betrachtet wurde ein Halbjahr vor und ein Halbjahr nach dem Indexdatum). Andererseits konnte bei 709 (32,7 %) der 2.168 hospitalisierten MS-Patienten eine medikamentöse Basis- oder Eskalationstherapie im Halbjahr zuvor eine Einweisung nicht verhindern. Diese Ergebnisse bilden einen ersten Ansatzpunkt für weitere Analysen, die für verlässlichere Schlussfolgerungen wichtig wären. Zunächst sind noch zahlreiche Limitationen zu berücksichtigen, vor allem mit Blick auf die nicht vorhandenen Daten zum klinischen Verlauf der Krankheit bis hin zur Frage der Adhärenz der angesetzten Therapie. Befragungen der jeweiligen Patientinnen und Patienten bzw. der behandelnden Ärztinnen und Ärzte könnten hier wertvolle Daten für die Beantwortung solcher Fragen beisteuern.

Fazit

Multiple Sklerose ist in jeder Hinsicht eine Erkrankung mit hoher „Public Health“-Relevanz. Gesundheitsökonomisch bedeutsam sind die hohen Krankheitskosten, allein die Jahrestherapiekosten einer medikamentösen Langzeitbehandlung liegen zwischen 16.000 und 20.000 Euro (Beta-Interferone, Glatirameracetat), die der neueren Arzneimittel liegen zum Teil deutlich über 20.000 Euro. Für Alemtuzumab werden im ersten Behandlungsjahr sogar 46.000 Euro fällig. Die MS-Langzeittherapie befindet sich derzeit in stärkerem Wandel, mittlerweile lässt sich eine Therapie nicht etwa nur mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat starten, sondern auch mit einigen der neueren Wirkstoffen, die eine Zulassung für die Erstlinien-Behandlung bekommen haben. Insgesamt können die neuen Arzneimittel das Spektrum der Basistherapeutika erweitern, die Möglichkeit der oralen Anwendung bei Fingolimod, Teriflunomid und Dimethylfumarat oder die nur an acht Tagen innerhalb von zwei Jahren notwendige Gabe

von Alemtuzumab klingen auf den ersten Blick für die Patienten sehr vorteilhaft. Ein therapeutisch relevanter Zusatznutzen gegenüber den bisher verfügbaren Medikamenten ist bislang allerdings in vielen Fällen nicht überzeugend belegt. Mit Alemtuzumab können zwar Schübe und bei therapieerfahrenen Patienten auch eine Behinderungsprogression stärker als mit den bisher verfügbaren Mitteln vermindert werden, auf der anderen Seite müssen diese Vorteile gegenüber dem Nachteil schwerer Nebenwirkungen abgewogen werden. Ähnliches gilt für die Fingolimod-Kapseln. Bei diesem Wirkstoff mahnen beispielsweise vier Rote-Hand-Briefe mit Informationen zur Therapiesicherheit, die der Hersteller nach Markteinführung an medizinische Fachkreise verschicken musste, zur Vorsicht. Bei den erst vor kurzem in den Markt eingeführten oralen Wirkstoffen Teriflunomid und Dimethylfumarat sind Wirksamkeitsverbesserungen gegenüber bewährten MS-Wirkstoffen zwar nicht wie bei den oben genannten Arzneimitteln nachgewiesen, dafür bietet insbesondere Dimethylfumarat möglicherweise bezüglich der Sicherheit Pluspunkte, da die Substanz bereits länger bekannt ist und in etwas anderer Form bereits jahrelang zur Behandlung der Psoriasis verordnet worden ist. MS bleibt gerade auch vor dem Hintergrund der neuen Therapieoptionen mit teils neuen Therapierisiken eine Erkrankung, bei der gemeinsam von Arzt und Patient getroffene Behandlungsentscheidungen im Sinne eines Shared-Decision-Making (vgl. Heesen et al., 2011; Heesen et al., 2013) in besonderem Maße sinnvoll und erforderlich sind.

In unseren Auswertungen fällt die relativ hohe Hospitalisierungsrate auf, die Fragen zur Wirksamkeit und zum Nutzen der Behandlungen aufwirft. Dabei rückt die Frage in den Mittelpunkt, ob durch eine individuell passende medikamentöse Behandlung bei guter Therapieadhärenz stationäre Behandlungen wegen MS zurückgedrängt oder ganz vermieden werden könnten. Immerhin wurden nach den hier durchgeführten Untersuchungen im Halbjahr vor der Krankenhauseinweisung bei etwa zwei Drittel der Patienten keine MS-Langzeitmedikamente verordnet. Nicht zuletzt vor diesem Hintergrund erscheint eine gute interdisziplinäre und intersek-

torale Zusammenarbeit wichtig, die im Übrigen auch Transitionsmodelle einschließen sollte: Da MS erstmalig zu einem kleineren Teil bereits im Jugendalter auftritt, ist in diesem Altersbereich ein guter Übergang von der Kinder- in die Erwachsenenmedizin (Transition) bedeutsam, um mögliche Versorgungsdefizite vormals pädiatrisch versorgter Patienten in der Erwachsenenmedizin zu vermeiden. Begrüßenswert sind daher Schulungsprogramme für Kinder und Jugendliche mit Multipler Sklerose und deren Eltern, wie sie gerade z. B. am Kinderzentrum München entwickelt und evaluiert werden (Kinderzentrum München, 2014). In diesem modularen Programm geht es um Strategien zur Förderung des Selbstmanagements und einen adäquaten Übergang in die erwachsenenmedizinische Versorgung (Fortführung der Therapie, Übergang vom Pädiater zum Neurologen).

Grundsätzlich auffallend ist ohne Frage das große Vermarktungsinteresse pharmazeutischer Firmen im Indikationsgebiet MS. Dies könnte wie im Bereich der Onkologie daran liegen, dass bei diesen beiden Indikationsbereichen Kostenaspekte schon deshalb weniger im Vordergrund stehen, weil es sich um schwerwiegende Krankheiten handelt, bei denen jede Chance für die und von den Patientinnen und Patienten wahrgenommen wird, um eine Verringerung der Krankheitsbelastung und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Und im Zusammenhang mit solchen Krankheiten über Kosten zu diskutieren, ist für die GKV aus gesellschaftlicher Sicht wenig opportun. Daher kann es nicht erstaunen, dass die Anzahl neuer Arzneimittel im Bereich der Onkologie und MS in den letzten Jahren erkennbar zugenommen hat – allerdings ist mit der Kostensteigerung nicht automatisch auch ein entsprechender Evidenzgewinn verbunden. Wünschenswert sind verbesserte Studiendesigns, benötigt werden mehr Langzeit- und Vergleichsdaten, zudem sollten sich die Studien verstärkt an den vielfältigen mit MS einhergehenden Einschränkungen orientieren.

3.3 Protonenpumpenhemmer – grundsätzlich zu viel oder manchmal auch zu wenig?

Falk Hoffmann, Guido Schmiemann

Einführung

Die Gruppe der Protonenpumpenhemmer oder Protonenpumpen-Inhibitoren (PPIs) umfasst Arzneimittel, die die Bildung von Magensäure unterdrücken. Auf dem deutschen Markt befinden sich mit Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol und Esomeprazol insgesamt fünf PPIs, deren Indikationen sich im Wesentlichen nicht unterscheiden (s. Tabelle 3.3.1). Sie sind zur Behandlung und Prävention von Magengeschwüren (Ulcus ventriculi), Zwölffingerdarmgeschwüren (Ulcus duodeni), Sodbrennen (gastroösophageale Refluxkrankheit) sowie zur Behandlung des vergleichsweise seltenen Zollinger-Ellison-Syndroms zugelassen. Die seit 2009 auf dem Markt befindlichen, nicht verschreibungspflichtigen kleineren Packungen mit den Wirkstoffen Omeprazol und Pantoprazol sind hingegen ausschließlich zur (kurzzeitigen) Anwendung bei Sodbrennen und saurem Aufstoßen zugelassen.

Als Nachfolgesubstanzen der weniger wirksamen H₂-Rezeptor-Antagonisten (H₂-Blocker; z. B. Ranitidin und Cimetidin) galten PPIs als echte therapeutische Innovationen. Neben der Entdeckung der Bedeutung des Bakteriums *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren (gastroduodenale Ulkuskrankheit) haben PPIs seit ihrer Markteinführung in den 1990er Jahren die Behandlung der rezidivierenden gastroduodenalen Ulkuskrankheit maßgeblich verändert (Fischbach et al., 2009a).

Zugleich galt die Substanzklasse der PPIs als einer der „Prototypen“ für sogenannte Analog- bzw. Me-too-Präparate, also neu eingeführte Wirkstoffe, die sich im Vergleich zu bereits verfügbaren Mitteln (hier

Omeprazol) nur marginal unterscheiden, jedoch oftmals massiv beworben werden (Kessler et al., 1994). Die entsprechende Diskussion hat sich allerdings im Zuge des Patentablaufs nahezu aller Wirkstoffe dieser Substanzklasse weitgehend beruhigt. Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass alle PPIs gleich wirksam sind (Fischbach et al., 2009a; Katz et al., 2013).

Tabelle 3.3.1 In Deutschland auf dem Markt befindliche PPIs

Wirkstoff (Präparate)	Auf dem Markt seit	Verschreibungspflicht
Omeprazol (Antra [®] , Omeprazol STADA [®] u.a.)	11/1989	Seit 08/2009 nicht verschreibungspflichtige Präparate (7 bzw. 14 Kapseln bzw. Tabletten zu 20mg) verfügbar
Lansoprazol (Agopton [®] , Lanso TAD [®] u.a.)	06/1993	Ausschließlich verschreibungspflichtig
Pantoprazol (Pantozol [®] , Rifun [®] , Pantoprazol Actavis u.a.)	09/1994	Seit 07/2009 nicht verschreibungspflichtige Präparate (7 bzw. 14 Tabletten zu 20mg) verfügbar
Rabeprazol (Pariet [®])	12/1998	Ausschließlich verschreibungspflichtig
Esomeprazol (Nexium [®] , Esomeprazol TAD [®] u.a.)	10/2000	Ausschließlich verschreibungspflichtig

Widersprüchliche Daten zu Risiken und Nebenwirkungen

PPIs gelten insgesamt als sehr sichere Arzneimittel (Corleto et al., 2014), was sich auch daran zeigt, dass einzelne Wirkstoffe mittlerweile ohne Rezept erhältlich sind. Die häufigsten Nebenwirkungen wie beispielsweise Kopfschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall oder Blähungen sind seit langem bekannt und in aller Regel ungefährlich (Haag, 2013). In letzter Zeit tauchen jedoch vermehrt Studien zu seltenen aber vergleichsweise schwerwiegenden Nebenwirkungen auf.

Eine der aktuell am meisten diskutierten potenziellen Nebenwirkung von PPIs betrifft die Entstehung von Lungenentzündungen (Pneumonien). Hierzu existiert mittlerweile eine ganze Reihe von Studien sowohl für den

ambulanten als auch für den stationären Bereich mit teils widersprüchlichen Ergebnissen. Eine 2008 veröffentlichte britische Fall-Kontroll-Studie wertete Routedaten von 80.066 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und 799.881 Kontrollen aus (Sarkar et al., 2008). Patienten, die irgendwann in den letzten 30 Tagen PPIs erhalten hatten, wiesen in den adjustierten Analysen kein erhöhtes Pneumonierisiko auf (Odds Ratio [OR]: 1,02; 95% Konfidenzintervall [95% CI]: 0,97-1,08). Lediglich Patienten, die in den letzten 30 (OR: 1,74), 14 (OR: 3,16), 7 (OR: 3,80) bzw. 2 Tagen (OR: 6,53) eine Therapie mit PPIs begonnen hatten, wiesen ein statistisch signifikant erhöhtes Pneumonierisiko auf. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch 14 (OR: 3,90), 7 (OR: 5,21) bzw. 2 Tage (OR: 7,66) nach Beginn einer Therapie mit H₂-Blockern. Die Autoren diskutieren ihre Ergebnisse kritisch und weisen darauf hin, dass die Befunde eigentlich gegen einen kausalen Zusammenhang sprechen, da PPIs mindestens sieben Tage eingesetzt werden müssen, um den maximalen Effekt auf die Magensäurehemmung zu erreichen. Daher müsste man eigentlich eher bei chronischen Nutzern mehr Pneumonien finden, wenn davon ausgegangen wird, dass der durch PPIs verringerte pH-Wert im Magen zu einer erleichterten bakteriellen Besiedelung des oberen Magen-Darm-Traktes und dadurch zu Pneumonien führt. Auch die Tatsache, dass die eigentlich schwächer bzw. anders wirkenden H₂-Blocker ähnliche Risikoerhöhungen zeigen, deutet entweder auf einen anderen Mechanismus oder eben auf einen systematischen Fehler hin. Eine weitere hochrangig publizierte Kohortenstudie, die 42.093 stationäre Patienten einschloss (Herzig et al., 2009), fand in den adjustierten Analysen eine deutlich niedrigere Risikoerhöhung für im Krankenhaus erworbene (nosokomiale) Pneumonien durch PPIs (OR: 1,3). Eine kürzlich publizierte Kohortenstudie auf Basis mehrerer großer Datenbanken fand hingegen weder einen Einfluss von PPIs noch von H₂-Blockern (Filion et al., 2013).

Ein wichtiger Kritikpunkt an diesen Studien ist, dass der Einfluss der Diagnose – also dem „Auslöser“ für eine medikamentöse Therapie –

nicht untersucht wurde. Es bleibt also unklar, ob die Mittel beispielsweise zur Ulkusprophylaxe (als „Magenschutz“) oder bei Refluxösophagitis eingesetzt wurden. Grundsätzlich haben nämlich Patienten mit Reflux ein erhöhtes Risiko für Pneumonien: Insgesamt 23% der refluxbedingten Todesfälle entfallen auf Aspirationspneumonien (nach Blutungen mit 47% die zweithäufigste tödliche Komplikation) (Rantanen et al., 2007). Wenn die Refluxerkrankung für ein erhöhtes Pneumonierisiko verantwortlich ist und dieses Krankheitsbild mit PPIs behandelt wird, findet man selbstverständlich in Studien auch eine Assoziation zwischen PPIs und Pneumonien. Dieser Effekt ist dann allerdings nicht kausal. Möglicherweise passt auch die Risikoerhöhung in den ersten Tagen der Therapie in dieses Erklärungsmuster: Hier sind die Symptome einer Refluxösophagitis, nämlich der Rückfluss von Magensäure (und damit auch die Begleiterscheinung, dass Magensäure in die Luftröhre gelangt), besonders unangenehm und lösen letztlich die Behandlung aus. Eine weitere mögliche Erklärung wäre, dass sich ein Infekt der oberen Atemwege mit unspezifischen Symptomen ankündigt, die unter Umständen als Reflux interpretiert und entsprechend behandelt werden (Filion et al., 2013; Haag, 2013). Auch hier wäre es ein methodischer Fehler, die eingesetzten Mittel dafür verantwortlich zu machen.

Eine Kohortenstudie verglich deshalb den postoperativen Therapiebeginn mit PPIs und H₂-Blockern ausschließlich zur Ulkusprophylaxe bei 21.214 stationären herzchirurgischen Patienten mit Bypass-Operation (Bateman et al., 2013). Hinsichtlich nosokomialer Pneumonien fand sich eine geringfügige Risikoerhöhung durch PPIs (Relatives Risiko [RR]: 1,19; 95% CI: 1,03-1,38). Allerdings muss einschränkend berücksichtigt werden, dass ausschließlich Daten für den zugehörigen Krankenhausaufenthalt vorlagen und somit z. B. Informationen über gastrointestinale Erkrankungen in der Vergangenheit fehlten. Zudem war ein Einschlusskriterium, dass die medikamentöse Therapie am 1. oder 2. postoperativen Tag begonnen wurde und Endpunkt der Studie war eine Pneumonie als Entlassungsdiagnose. Zwar wurden Patienten mit Antibiotikagabe vor

der Operation ausgeschlossen (was auf eine Pneumonie vor Beginn der Therapie hindeuten könnte), allerdings ist aus den Daten offenbar nicht ersichtlich, wann genau die Pneumonie auftrat. Die aktuellste Meta-Analyse zu diesem Thema schloss 14 randomisiert kontrollierte Studien (RCT) mit insgesamt 1.720 Intensivpatienten ein (Alhazzani et al., 2013) und fand keinen Unterschied zwischen PPIs und H₂-Blockern hinsichtlich nosokomialer Pneumonien (RR: 1,06; 95% CI: 0,73-1,52). Jedoch wurden durch PPIs deutlich mehr klinisch relevante gastrointestinale Blutungen vermieden (RR: 0,36; 95% CI: 0,19-0,68), auch wenn sich die Sterblichkeit zwischen beiden Gruppen nicht unterschied (RR: 1,01; 95% CI: 0,83-1,24).

Ebenfalls widersprüchlich ist die Evidenz zur Frage, ob PPIs für ein erhöhtes Risiko gastrointestinaler Infektionen allgemein und insbesondere für die gefürchteten Clostridium difficile-Infektionen verantwortlich sind (Freedberg & Abrams, 2013; Haag, 2013; Tleyjeh et al., 2012). Eine solche Beziehung ist pathophysiologisch durchaus plausibel, da durch PPIs die Magensäure weniger „aggressiv“ wird und dadurch bestimmte Keime im Magen-Darm-Trakt nicht abgetötet werden können. Eine Meta-Analyse, die alle vorliegenden Arbeiten zur Assoziation von Clostridium difficile-Infektionen und PPIs einschloss, fand eine moderate Risikoerhöhung, wies aber zugleich auf erhebliche methodische Einschränkungen bei den bisher ausschließlich durchgeführten Beobachtungsstudien hin (Tleyjeh et al., 2012). Keiner der 14 RCT mit Intensivpatienten berichtete Daten zu Clostridium difficile-Infektionen (Alhazzani et al., 2013).

Beobachtungsstudien können, vor allem wenn sie mit großen Datenbanken durchgeführt werden, oftmals wichtige Lifestyle-Faktoren nicht berücksichtigen. Diese Variablen können jedoch einen Einfluss sowohl auf die Exposition wie auch das zu messende Ereignis haben (also Confounder sein) und sich zwischen Nutzern und Nichtnutzern bestimmter Medikamente unterscheiden, wodurch deren Nichtberücksichtigung zu verzerrten Ergebnissen führen kann. Für Nutzer von PPIs wurde beispielsweise gezeigt, dass diese häufiger Übergewicht haben und häu-

figer Raucher sind als Nichtnutzer (Hvid-Jensen et al., 2013). Zudem treffen auch Ärzte die Therapieentscheidung aufgrund prognostischer Überlegungen, indem sie z. B. Patienten mit einem vermeintlich höheren Risiko häufiger einen „Magenschutz“ verschreiben. Aufgrund solcher möglichen methodischen Verzerrungen gelten RCTs, bei denen die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen per Zufall erfolgt, als „Goldstandard“ bei der Untersuchung von Therapieeffekten. Für viele (seltene) unerwünschte Ereignisse liegen jedoch keine RCTs vor bzw. sind aufgrund der benötigten sehr großen Fallzahlen nicht realisierbar.

Magnesiummangel, Knochenbrüche und Reboundeffekt

Im Gegensatz zu Pneumonien und Clostridium difficile-Infektionen mehrte sich aber die Evidenz dafür, dass die längerfristige Einnahme von PPIs in seltenen Fällen zu schwerem Magnesiummangel (Hypomagnesiämie) mit vielschichtigen und unspezifischen, aber zum Teil schwerwiegenden, Symptomen wie Herzrhythmusstörungen oder Krampfanfällen führen kann (Florentin & Elisaf, 2012; Piezzi et al., 2014). Auch wenn die meisten Fälle für Omeprazol beschrieben wurden, wird ein Klasseneffekt angenommen. Für eine Kausalität spricht, dass der Magnesiumspiegel rasch nach dem Absetzen ansteigt und nach erneuter Einnahme wieder abfällt (a-t, 2010; Corleto et al., 2014). Längerfristiger Magnesiummangel ist von klinischer Relevanz, da er zu Osteoporose bzw. zusätzlich zu einem Mangel an Calcium führen kann (Florentin & Elisaf, 2012). So verdichtet sich mittlerweile auch die Evidenz, dass die längerfristige Einnahme von PPIs mit einem erhöhten Risiko osteoporotischer Frakturen einhergeht. Die aussagekräftigste Arbeit dazu wurde mit Daten der Nurses' Health Study durchgeführt, einer der bekanntesten prospektiven Kohortenstudien, welche seit 1976 kontinuierlich Informationen zu einer großen Zahl amerikanischer Krankenschwestern sammelt. Bei den 79.899 eingeschlossenen postmenopausalen Frauen wurden in 565.786 Personenjahren 893 Hüftfrakturen registriert (Khalili et al., 2012). Insgesamt war das Risiko einer Hüftfraktur geringfügig durch die Einnahme von PPIs erhöht (2,02

bzw. 1,51 Ereignisse pro 1.000 Personenjahre) und verblieb auch nach Adjustierung für wesentliche Einflussfaktoren wie Alter, Body-Mass-Index, Osteoporose sowie Nikotin-, Alkohol-, Vitamin-D- und Calciumzufuhr statistisch signifikant erhöht (Hazard Ratio [HR]: 1,36; 95 % CI: 1,13-1,63). Das Risiko stieg mit der Dauer der Einnahme und zwei Jahre nach dem Absetzen war die Frakturhäufigkeit wieder auf dem Niveau der Nichtnutzer. Dies sind deutliche Hinweise für einen kausalen Effekt, zumindest für die untersuchte Personengruppe postmenopausaler Frauen. Die Autoren führten zusätzlich noch eine systematische Literaturrecherche durch. Gemeinsam mit der eigenen konnten elf Untersuchungen eingeschlossen werden, die gemeinsam ausgewertet ebenfalls ein moderat erhöhtes Hüftfrakturrisiko unter PPIs zeigten (OR: 1,28; 95 % CI: 1,19-1,37).

Seit längerem wird auch die Frage eines möglichen Reboundeffektes von PPIs diskutiert. Bei diesem Phänomen handelt es sich um eine vermehrte Säureproduktion nach dem Absetzen, die sich in den typischen dyspeptischen Symptomen wie Oberbauchbeschwerden oder Sodbrennen äußert. Inwieweit diese von klinischer Relevanz sind, wurde an 120 gesunden Freiwilligen untersucht, die zu Studienbeginn keinerlei dyspeptische Beschwerden aufwiesen oder PPIs einnahmen (Reimer et al., 2009). Doppelt verblindet wurden diese entweder einer Behandlung über acht Wochen mit 40 mg Esomeprazol täglich und anschließend vier Wochen mit Placebo oder zwölf Wochen mit Placebo zugeteilt. Nach dem Absetzen der PPIs und der Umstellung auf Placebo kam es in der Verumgruppe zu einem Anstieg dyspeptischer Beschwerden, der im Vergleich zur Placebogruppe statistisch signifikant war. In den ersten acht Wochen unterschieden sich die Gruppen hingegen nicht. So traten bei 44,1 % in der Verumgruppe in den Wochen 9 bis 12 Sodbrennen, saures Aufstoßen oder Dyspepsie auf, während dies in der Placebogruppe lediglich 15,3 % betraf. Auch das begleitende Editorial weist nochmals auf das Paradoxon hin, dass PPIs die Symptome auslösen können, die man mit ihnen eigentlich behandeln will (McColl & Gillen, 2009). Allerdings muss auch berücksichtigt werden, dass die Symptomschwere insgesamt gering

bis mäßig war und offenbar keinen Einfluss auf die Lebensqualität hatte (Reimer et al., 2009). Eine neuere systematische Übersichtsarbeit, die insgesamt fünf Studien einschloss, zeichnet ebenfalls ein differenziertes Bild. In den beiden Studien mit gesunden Freiwilligen zeigten sich in der Tat Symptome vermehrter Säureproduktion bis vier Wochen nach dem Absetzen, bei den drei Studien an Patienten mit Refluxerkrankung jedoch nicht (Lødrup et al., 2013). Diese wiesen jedoch vergleichsweise größere methodische Schwächen auf. Aus klinischer Sicht ist die Diskussion um einen möglichen Reboundeffekt vor dem Hintergrund unterschiedlicher Absetzstrategien nach längerem Gebrauch also bedeutsam.

Wann ist eine Verordnung (nicht) angebracht?

Eine der wichtigsten Indikationen für PPIs ist die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), deren Häufigkeit in Europa bei 9 bis 26 % liegt, und bei der eine Zunahme über die letzten Jahrzehnte vermutet wird (El-Serag et al., 2013). Leitlinien empfehlen zunächst ein Behandlungsintervall von vier bzw. acht Wochen bei nichterosiver bzw. erosiver Form (Katz et al., 2013). Bei stabiler Beschwerdefreiheit kann die Behandlung anschließend beendet werden. Falls nach Beendigung einer Akuttherapie wieder Beschwerden folgen, kann jedoch eine Langzeittherapie angezeigt sein.

Für die Eradikation von *H. pylori* wird in der 2009 publizierte deutsche S3-Leitlinie, die momentan überarbeitet wird, eine Kombination verschiedener Antibiotika mit PPIs für eine Dauer zwischen 7 und 14 Tagen (je nach Schema) empfohlen (Fischbach et al., 2009a, 2009b). Danach ist in dieser Indikation eine Behandlung mit PPIs ebenfalls nicht mehr erforderlich.

Neben der *H. pylori*-Infektion sind besonders die traditionellen nicht steroidalen Antirheumatika (tNSAR) ein wichtiger Auslöser für gastro-duodenale Ulzera. Diese Mittel, zu denen beispielsweise Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac, Indometacin oder Piroxicam gehören, wirken

entzündungshemmend und schmerzstillend. Leitlinien empfehlen PPIs bei einer Dauermedikation (> 4 Wochen) mit tNSAR, sobald mindestens ein weiterer Risikofaktor für eine gastroduodenale Ulkuserkrankung vorliegt (Fischbach et al., 2009a, 2009b; Lanza et al., 2009). Bei diesen Risikofaktoren handelt es sich um Alter (je nach Leitlinie über 60 bzw. 65 Jahre), Ulkusanamnese sowie eine Komedikation mit oralen Antikoagulanzen, oralen Kortikosteroiden oder Acetylsalicylsäure. Beim gleichzeitigen Vorliegen mehrerer Risikofaktoren erhöht sich das Risiko entsprechend (Lanza et al., 2009). Eine generelle Begleittherapie mit PPIs bei einer Behandlung mit tNSAR wird hingegen nicht empfohlen, vielmehr ein individuell risikoadaptiertes Vorgehen.

Auffällig ist der erhebliche Verordnungsanstieg seit Markteinführung der PPIs. So ist das Verordnungsvolumen dieser Substanzgruppe zulasten der GKV nach Anzahl der Packungen über die letzten 20 Jahre um das 19-fache gestiegen (Schwabe & Paffrath, 1994, 2013). Mittlerweile wird immer häufiger beklagt, dass PPIs oftmals unkritisch (als Dauermedikation) im Rahmen einer generellen Prophylaxe und ohne ausreichende Nutzen-Schaden-Abwägung eingesetzt werden (Forgacs & Loganayagam, 2008; Haag, 2013). So ist beispielsweise beschrieben, dass eine Therapie mit PPIs häufig im Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt begonnen und anschließend im ambulanten Bereich weitergeführt wird (Ahrens et al., 2012, 2010; Pham et al., 2006). Eine deutsche Studie fand, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten (54,4%), die im Krankenhausentlassungsbrief eine Empfehlung zur Dauertherapie mit PPIs hatten, keine gerechtfertigte Indikation vorlag (Ahrens et al., 2010). Andererseits gibt es zahlreiche Belege für eine Unterversorgung mit PPIs, vor allem bei älteren Patienten mit Dauermedikation von tNSAR (Johnell & Fastbom, 2008; Superceanu et al., 2010). Eine solche Unterversorgung erhöht in erster Linie das Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Ziele der folgenden Analysen

Vor diesem Hintergrund sollen mit Routinedaten der BARMER GEK folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie hat sich das Ordnungsverhalten zwischen 2005 und 2013 sowie nach Verfügbarkeit generischer bzw. nicht verschreibungspflichtiger Mittel verändert?
- Wie viele Personen werden mit PPIs und über welche Therapiedauer behandelt? Gibt es regionale Unterschiede?
- Wie häufig werden vor und nach Krankenhausaufenthalten PPIs eingesetzt?
- Erhalten ältere Personen mit tNSAR, für die eine begleitende Behandlung mit PPI empfohlen wird, diese auch? Inwieweit erhöht sich dieser Anteil wenn die Einnahme oraler Steroide als ein weiterer Risikofaktor vorliegt?

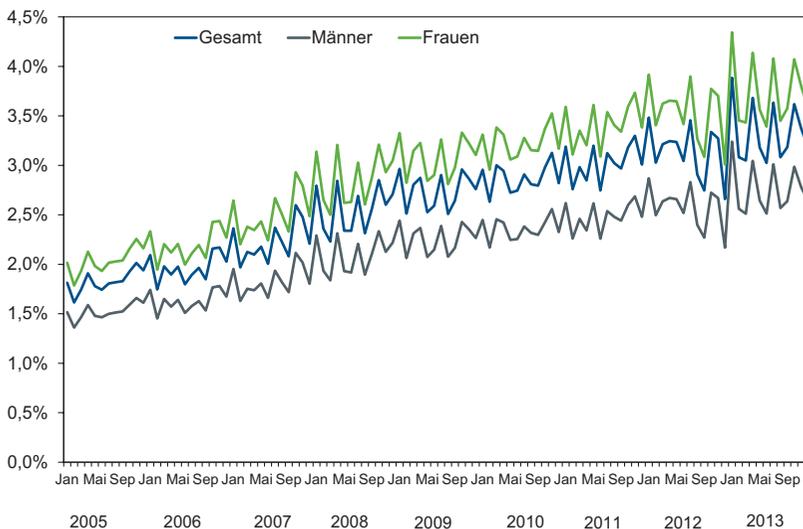
Allgemeine Auswertungen: Trends und regionale Unterschiede

Zunächst führten wir Trendanalysen im Monatsverlauf über die Jahre 2005 bis 2013 durch. Dazu wurden Versicherte eingeschlossen, die jeweils mind. einen Tag des entsprechenden Monats versichert waren. Diese Zahl war relativ stabil und lag zwischen 8,5 und 8,7 Mio. Personen pro Monat.

Der Anteil der Versicherten, die mindestens einmal im jeweiligen Monat PPIs verordnet bekamen, stieg nahezu kontinuierlich über die Jahre 2005 bis 2013 an (s. Abbildung 3.1.1). Im Jahr 2005 erhielten je Monat zwischen 1,6 und 2,0%, in 2009 zwischen 2,5 und 3,0% und im Jahre 2013 zwischen 3,0 und 3,9% der Versicherten einen PPI. Auffällig sind die Peaks jeweils zu Beginn eines Quartals, die sicherlich durch die bis Ende 2012 entrichtete Praxisgebühr zu erklären sind. Deren Abschaffung dürfte auch den Höchstwert von 3,9% im Januar 2013 erklären. Teilweise

fallen niedrigere Werte in den Sommermonaten auf, denen mögliche jahreszeitliche Schwankungen in der Häufigkeit von Ulkuserkrankungen zugrunde liegen könnten (Manfredini et al., 2010). Weiterhin ist ein deutlicher Geschlechterunterschied erkennbar: Bei Frauen ist die Verordnungshäufigkeit in allen Monaten deutlich höher als bei Männern (absolut zwischen 0,4 und 1,1 %).

Abbildung 3.3.1 Anteil Versicherter, die pro Monat mindestens einmal PPIs verordnet bekamen, 2005 bis 2013

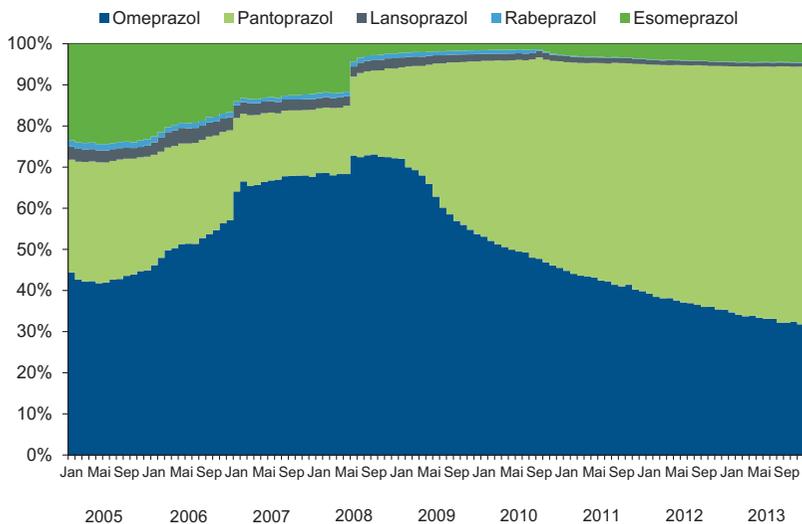


Ein genereller Verordnungsanstieg ist auch bei Kindern und Jugendlichen vorhanden. Bei den 0- bis 17-Jährigen erhielten im Jahr 2005 pro Monat zwischen 0,05 und 0,07 %, in 2009 zwischen 0,08 und 0,14 % und im Jahr 2013 zwischen 0,12 und 0,19 % der Versicherten PPIs. Vergleichbare Verordnungsanstiege in dieser Altersgruppe wurden über die letzten Jahre auch in anderen Ländern beobachtet (De Bruyne et al., 2014).

Die zusätzliche Verfügbarkeit nicht verschreibungspflichtiger kleinerer Packungen der Wirkstoffe Pantoprazol und Omeprazol im Juli und

August 2009 hatte hingegen kaum Einfluss auf die Verordnungshäufigkeit von PPIs zulasten der GKV. Der Anteil nicht verschreibungspflichtiger Präparate an allen in öffentlichen Apotheken verkauften Packungen dieser Substanzgruppe ist mit lediglich 10,0 % jedoch auch insgesamt niedrig (im Jahr 2013 insgesamt 4,1 Mio. von 40,8 Mio. Packungen).

Abbildung 3.3.2 Verteilung der Wirkstoffe an den verordneten Packungen PPIs, 2005 bis 2013



Betrachtet man die verschiedenen Wirkstoffe im Zeitverlauf, gab es ebenfalls einige interessante Entwicklungen (s. Abbildung 3.3.2). Während im Januar 2005 sowohl Omeprazol (44,4 % aller Packungen), Pantoprazol (27,4 %) und Esomeprazol (23,5 %) noch nennenswerte Verordnungsanteile aufwiesen, wurde vor allem Esomeprazol in der Folgezeit deutlich seltener verschrieben. Im Dezember 2013 machten Omeprazol und Pantoprazol gemeinsam etwa 95 % des Verordnungsvolumens an PPIs aus. Der Anteil von Omeprazol erreichte im Jahr 2008 Höchstwerte von 72 bis 73 % und fiel ab 2009 kontinuierlich bis auf 31,3 % im Dezember 2013 ab. Pantoprazol gewann im selben Zeitraum deutlich an Bedeutung

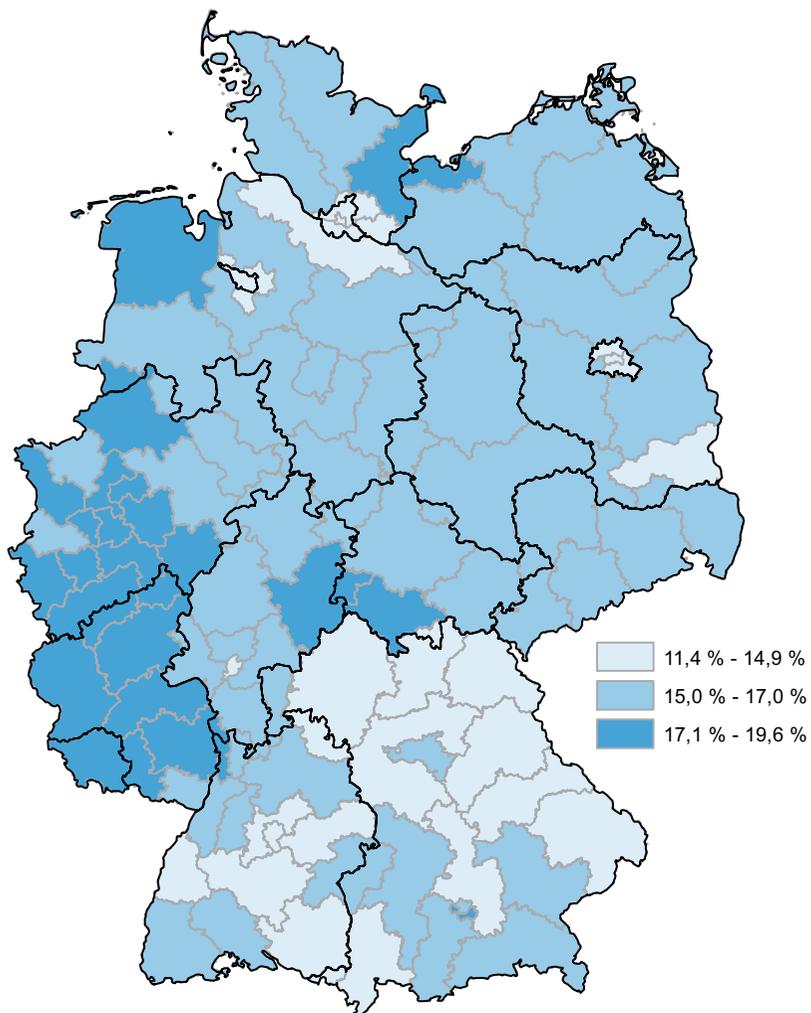
und erreichte im Dezember 2013 einen Verordnungsanteil von 63,2%. Ein Grund für diese erhebliche Marktverschiebung dürfte sein, dass Präparate mit dem Wirkstoff Pantoprazol seit 2009 generisch verfügbar sind und die Tagestherapiekosten mittlerweile unter denen von Omeprazol liegen.

Die folgenden Analysen konzentrieren sich auf den Anteil der Versicherten, die pro Jahr mindestens einmal eine Verordnung von PPIs erhalten haben (s. Tabelle 3.3.2). Dazu wurden jeweils Personen eingeschlossen, die mindestens einen Tag in jedem Quartal des entsprechenden Jahres versichert waren (zwischen 8,3 und 8,6 Mio. Personen). Auch dieser Anteil stieg über die beobachteten Jahre stetig von 8,2% (2005) über 12,5% (2009) auf 16,2% (2013). Im aktuellsten Jahr erhielt also jeder sechste Versicherte PPIs, in den Altersgruppen über 75 Jahre sogar mehr als jeder Dritte. In allen Jahren zeigt sich der bereits beschriebene Geschlechterunterschied, der ab dem 6. Lebensjahr beginnt und bis ins hohe Alter fortbesteht.

Tabelle 3.3.2 Anteil Versicherter, die in den Jahren 2005, 2009 und 2013 mindestens einmal PPIs verordnet bekamen, nach Alter und Geschlecht

Alter in Jahren	2005			2009			2013		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
0-5	0,1%	0,1%	0,1%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
6-17	0,4%	0,7%	0,5%	0,8%	1,2%	1,0%	1,3%	2,0%	1,6%
18-34	2,5%	3,4%	3,0%	4,1%	5,6%	4,9%	5,9%	8,2%	7,1%
35-44	5,4%	5,5%	5,5%	8,2%	8,6%	8,4%	10,6%	11,7%	11,3%
45-54	8,0%	8,8%	8,5%	11,3%	12,5%	12,0%	14,6%	16,1%	15,5%
55-64	11,9%	13,3%	12,8%	16,2%	18,5%	17,6%	20,3%	22,6%	21,7%
65-74	14,9%	17,1%	16,3%	20,6%	23,9%	22,7%	25,7%	29,3%	28,0%
75-84	18,7%	21,6%	20,6%	25,8%	30,4%	28,7%	30,6%	36,0%	34,0%
85-94	21,0%	23,4%	22,9%	29,5%	33,6%	32,7%	35,4%	40,9%	39,4%
95+	19,9%	20,5%	20,4%	28,3%	31,9%	31,3%	36,3%	40,1%	39,5%
Gesamt	6,9%	9,2%	8,2%	10,4%	14,0%	12,5%	13,5%	18,2%	16,2%

Abbildung 3.3.3 Regionale Unterschiede beim Anteil Versicherter mit Verschreibung von PPIs im Jahr 2013 nach Postleitregion



Für das Jahr 2013 haben wir für diese Kohorte regionale Unterschiede sowie die verschreibenden Facharztgruppen näher untersucht. Die Verordnungshäufigkeit wurde zunächst auf Ebene der Postleitregionen analysiert (sie entsprechen den ersten beiden Stellen der 5-stelligen Postleitzahlen). Es zeigten sich insgesamt geringe regionale Unterschiede, bei der Hälfte aller Postleitregionen (der Interquartil-Range der Verteilung) lagen die Werte mit 15,0 bis 17,0% sehr dicht beieinander (s. Abbildung 3.3.3). Diese Ergebnisse ändern sich nicht, wenn je Region auf die Alters- und Geschlechtsstruktur der BARMER GEK standardisiert wird (Interquartil-Range: 15,1 bis 16,9%). Niedrige Werte fanden sich neben den Stadtstaaten vor allem im Süden, höhere tendenziell im Westen. Je nach Bundesland schwankte der Anteil mit PPI-Verordnung zwischen 13,8% (Berlin) und 18,7% (Rheinland-Pfalz). Auffällige regionale Unterschiede fanden sich jedoch bei den bevorzugten Präparaten, so lag der Anteil von Omeprazol an allen Packungen je Postleitregion zwischen 16,4 und 51,1%.

Der Großteil der PPIs, nämlich etwa neun von zehn Packungen, wurde im Jahr 2013 durch Allgemeinmediziner und hausärztlich tätige Internisten verschrieben. In der höchsten Altersgruppe (über 95 Jahre) waren es sogar 98,1%. Andere Facharztgruppen, hier vor allem die Pädiater, spielten lediglich bei Kindern und Jugendlichen eine Rolle. Dies war auch die einzige Altersgruppe, in der Omeprazol am häufigsten eingesetzt wurde (73,0% bzw. 50,2% aller Packungen bei den 0- bis 5- bzw. 6- bis 17-Jährigen). Ein Grund dafür dürfte darin liegen, dass Omeprazol bereits für Kinder älter als 1 Jahr und ≥ 10 kg zugelassen ist, Pantoprazol hingegen erst ab 12 Jahren. Bei Erwachsenen machte Pantoprazol dann einen höheren Ordnungsanteil aus.

Weiterhin untersuchten wir die Verbrauchsmengen bei neuen Nutzern, definiert als Personen, die im Jahr 2011 nach mindestens 365 Tagen Vorlaufzeit erstmalig einen PPI verordnet bekamen und nach dieser Verschreibung noch mindestens ein weiteres Jahr versichert blieben. Von

diesen 426.035 durchschnittlich 57,5 Jahre alten Versicherten (66,0% weiblich) erhielten 53,5% bzw. 73,0% maximal eine bzw. zwei Packungen im Jahr nach der Erstverordnung. Die mediane Anzahl verschriebener Tagesdosen (DDD) lag bei 75 und 70,4% der neuen Nutzer bekamen weniger als 180 DDD verschrieben. 14,8% wurden 360 und mehr DDD verordnet. Mit zunehmendem Alter stieg auch der Anteil mit chronischer Anwendung. Bekamen bei den 6- bis 17-Jährigen noch 70,8% genau eine Packung verordnet, sank dieser Anteil bei Personen im Mindestalter von 95 Jahren auf unter ein Drittel (31,2%).

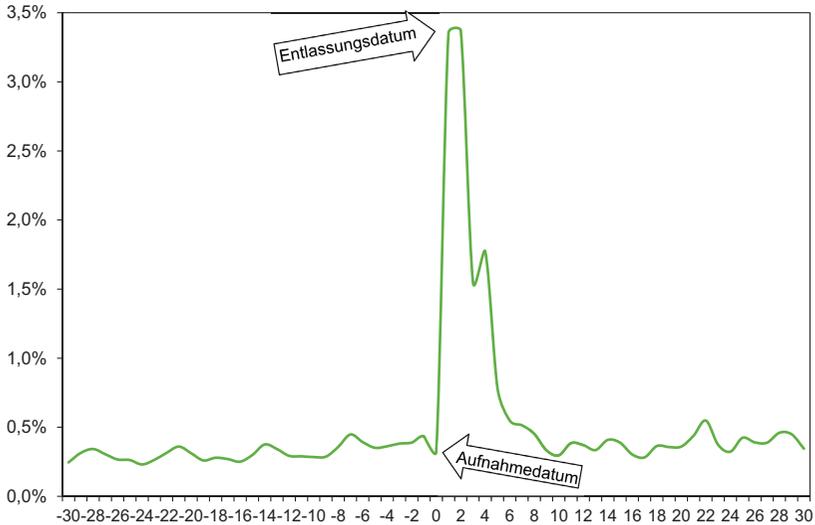
PPIs vor und nach einem Krankenhausaufenthalt

In die Analysen von PPI-Verordnungen vor und nach einem Krankenhausaufenthalt wurden Versicherte eingeschlossen, deren erster vollstationärer Krankenhausaufenthalt (ohne Entbindungen) des Jahres 2012 ab dem 01. April 2012 begann und spätestens zum 30. September 2012 endete. Zudem war eine Mindestaufenthaltsdauer von drei Tagen erforderlich und die Patienten mussten vor und nach diesem Aufenthalt jeweils mindestens 90 Tage durchgängig versichert sein. Für die Zeit des Krankenhausaufenthaltes liegen in den Kassendaten keine Informationen zu Arzneimitteln vor.

Insgesamt erfüllten 312.802 Personen diese Einschlusskriterien. Sie waren durchschnittlich 60,4 Jahre alt und zu 61,8% weiblich. Die Krankenhausverweildauer betrug bei etwa einem Drittel der Patienten (32,9%) maximal vier Tage und bei etwa zwei Dritteln (61,3%) maximal sieben Tage. Am häufigsten waren Krankheiten des Kreislaufsystems bzw. des Muskel-Skelett-Systems (ICD-10: I bzw. M) Hauptentlassungsdiagnosen (bei jeweils 15,6% bzw. 15,0% der Patienten). Betrachtet man den Anteil der Personen, die an den 30 Tagen vor und nach dem Krankenhausaufenthalt PPIs verordnet bekamen, zeigt sich ein deutlicher Peak ab dem Entlassungsdatum (s. Abbildung 3.3.4). Während an den 30 Tagen vor der Aufnahme täglich zwischen 0,23

und 0,45% einen PPI verordnet bekamen, stieg dieser Anteil direkt am Entlassungsdatum bzw. am Folgetag auf 3,35% bzw. 3,37% an. Bis etwa eine Woche nach der Entlassung fiel der Wert wieder auf 0,45% (Tag 8) und verblieb dann auf dem Niveau wie vor dem Aufenthalt.

Abbildung 3.3.4 Anteil Personen mit vollstationärer Behandlung, die vor und nach einem Krankenhausaufenthalt PPIs verordnet bekamen, nach Tagen (Tag 0 ist das Aufnahme- und Tag 1 das Entlassungsdatum)

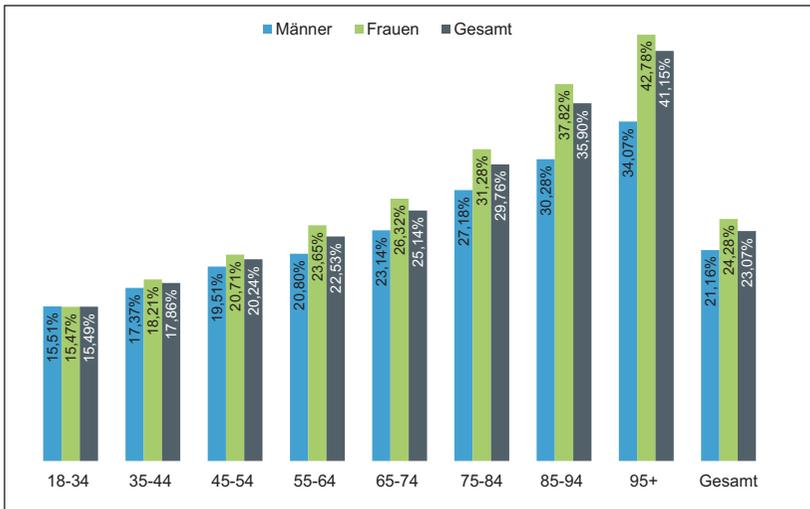


Innerhalb der ersten sieben Tage nach dem Krankenhausaufenthalt erhielt insgesamt fast jeder achte Patient (12,2%) eine PPI-Verordnung, wobei sich hier kein deutlicher Geschlechterunterschied findet (Männer: 11,6% und Frauen: 12,5%). Einen Alterseinfluss findet man lediglich bei Kindern und Jugendlichen (0 bis 5 Jahre: 0,4%; 6 bis 17 Jahre: 2,9%) sowie jüngeren Erwachsenen (18 bis 34 Jahre: 7,8%; 35 bis 44 Jahre: 10,9%). Ab einem Alter von 45 Jahren bewegen sich die Werte zwischen 12,9 und 14,9%. Auch hierbei finden sich nur geringe regionale Schwankungen (von 10,5% in Brandenburg bis 14,5% in Rheinland-Pfalz).

PPIs bei gleichzeitiger Behandlung mit tNSAR

Bei diesen Analysen wurde eine Kohorte neuer Nutzer gebildet, bei denen zwischen dem 01. Januar 2011 und dem 01. Dezember 2012 eine Behandlung mit tNSAR (Ibuprofen, Naproxen, Indometacin, Diclofenac, Piroxicam) begonnen wurde, die also mind. 365 Tage davor keine solchen Mittel erhalten hatten und während dieser Zeit durchgängig versichert waren. Berücksichtigt wurden hier nur Erwachsene (18 Jahre und älter), bei denen als Erstverordnung mindestens 28 definierte Tagesdosen (DDD) verschrieben worden waren. Die Verschreibung von PPIs wurde innerhalb der 28 Tage vor und nach der Erstverordnung untersucht.

Abbildung 3.3.5 Häufigkeit der Verschreibung von PPIs (+/- 28 Tage) bei neuen Nutzern von tNSAR nach Alter und Geschlecht

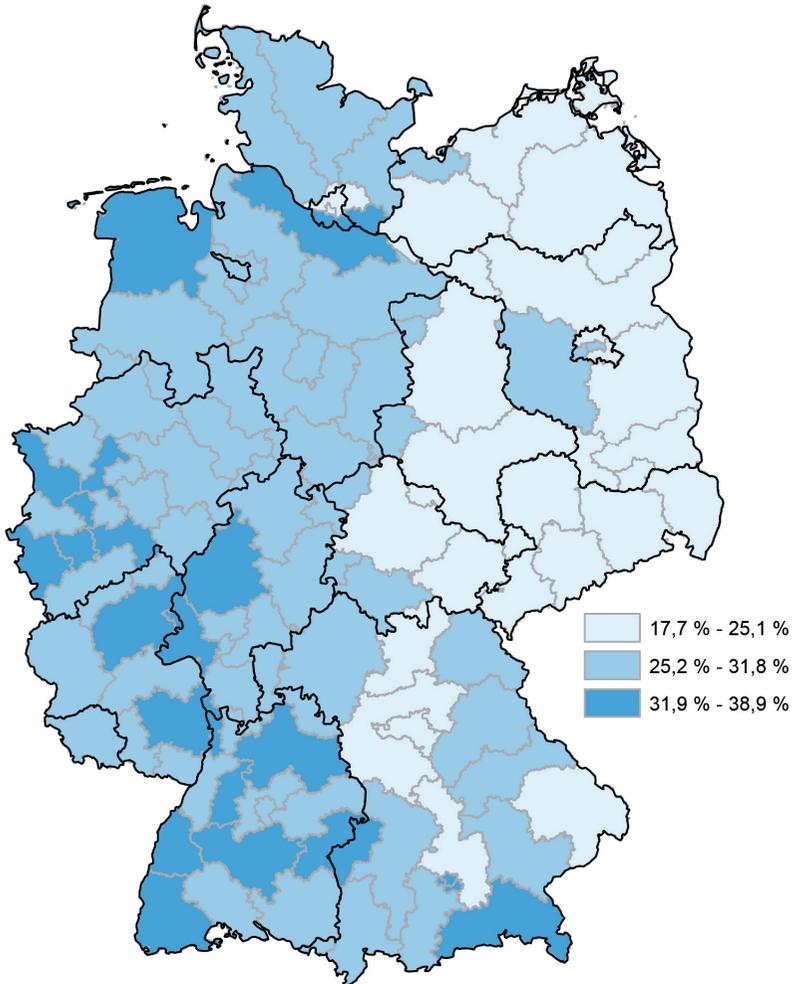


Es konnten insgesamt 212.178 neue Nutzer von tNSAR berücksichtigt werden, von denen ein Großteil mit Diclofenac (58,8%) bzw. Ibuprofen (38,2%) behandelt wurde. Von diesen bekamen 23,1% innerhalb von 28 Tagen vor und nach der Erstverordnung auch PPIs verschrieben. Diese Werte änderten sich kaum, wenn stattdessen 14 bzw. 7 Tage analysiert wurden (19,5% bzw. 17,4%). Der Anteil neuer Nutzer von tNSAR, die gleichzeitig PPIs erhielten, stieg mit zunehmendem Alter von 15,5% (18 bis 34 Jahre) auf 41,2% (über 95 Jahre) kontinuierlich an. Frauen erhielten auch in dieser Analyse in nahezu allen Altersgruppen häufiger PPIs verschrieben (s. Abbildung 3.3.5).

Bei neuen Nutzern im Alter von über 65 Jahren (n=83.326), bei denen eine Behandlung empfohlen wird, erhielten insgesamt 27,8% einen PPI verordnet (Männer: 25,0% und Frauen: 29,4%), wobei sich kein besonders deutlicher Anstieg im Vergleich zu Jüngeren zeigt. Regional schwankt dieser Anteil zwischen 20,6% in Sachsen und 32,2% in Rheinland-Pfalz mit insgesamt niedrigeren Werten im Osten als im Westen. Bei kleinräumigeren Analysen auf Ebene der Postleitregionen zeigen sich Schwankungen zwischen 17,7 und 38,9% (s. Abbildung 3.3.6). Die Hälfte der Postleitregionen (der Interquartil-Range der Verteilung) liegt jedoch mit Werten zwischen 25,2 und 31,8% vergleichsweise dicht beieinander.

Von den 83.326 neuen tNSAR-Nutzern im Alter von über 65 Jahren erhielten 2.857 zusätzlich orale Steroide (ATC: H02A) innerhalb von 28 Tagen vor Erstverordnung und wiesen damit einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung gastrointestinaler Komplikationen auf. Am häufigsten wurden Prednisolon und Dexamethason eingesetzt (53,2% und 17,6% aller Erstverordnungen in diesen 28 Tagen). Von diesen 2.857 Personen bekamen 42,8% einen PPI verordnet (Männer: 41,8% und Frauen: 43,4%). Bereits in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen wurden 40,7% mit PPIs behandelt, dieser Wert steigt auf 53,7% bei den 85- bis 94-Jährigen, wobei berücksichtigt werden muss, dass in der höchsten Altersgruppe (über 95 Jahre: 47,1%) nur sehr wenige Personen unter Risiko standen (n=17).

Abbildung 3.3.6 Häufigkeit der Verschreibung von PPIs (+/- 28 Tage) bei neuen Nutzern von tNSAR im Alter von 65 Jahren und älter nach Postleitregion



Fazit

Insgesamt zeigt sich über die letzten Jahre ein deutlicher Anstieg der PPI-Verordnungen. Im Vergleich zu 2005 hat sich 2013 der Anteil Versicherter mit Verschreibung verdoppelt. Trotzdem mahnt eine Reihe unerwünschter Wirkungen, auch wenn deren Evidenzlage teilweise unklar ist, solche Mittel nicht unkritisch und beim Fehlen einer klaren Indikation bzw. ohne regelmäßiges Hinterfragen der Notwendigkeit dauerhaft einzusetzen. Gerade die Hypomagnesiämie scheint in der Praxis unterdiagnostiziert. Bei längerfristiger Einnahme von PPIs wird die regelmäßige Kontrolle des Magnesiumspiegels mittlerweile auch empfohlen (Florentin & Elisaf, 2012; Piezzi et al., 2014). Insofern ist der über die letzten Jahre gefundene auffällige Verordnungsanstieg verbunden mit der Verfügbarkeit nicht verschreibungspflichtiger Präparate durchaus kritisch zu sehen. Wir fanden, wie bereits andere Arbeiten auch (Ahrens et al., 2010, 2012; Pham et al., 2006), eine vermehrte Verschreibung von PPIs unmittelbar nach einer Krankenhausentlassung. Gleichzeitig konnte jedoch eine auffällige Unterversorgung mit PPIs bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren für eine gastroduodenale Ulkuskrankheit gezeigt werden, für die ein „Magenschutz“ empfohlen wird. Diese überraschend niedrigen Zahlen sind jedoch ebenfalls mit der internationalen Literatur vergleichbar (Johnell & Fastbom, 2008; Superceanu et al., 2010). So erhielten einer schwedischen Studie zufolge lediglich 22,3% der 75 Jahre und älteren Patienten mit NSAR zusätzlich einen „Magenschutz“ und immer noch weniger als die Hälfte (44,4%) wenn ein weiterer Risikofaktor mit der Gabe oraler Steroide hinzukommt (Johnell & Fastbom, 2008). Viele dieser Patienten werden also einem hohen aber vermeidbaren Risiko von Magenblutungen ausgesetzt. Auch wenn PPIs häufig Mittel darstellen, die zur Vermeidung einer Polypharmazie von der Medikationsliste gestrichen werden können, darf die Diskussion um die Verordnungspraxis von PPIs nicht einseitig in Richtung einer generellen Überversorgung erfolgen.

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	Markteinführung innovativer Arzneistoffe mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe.....	24
Tabelle 1.2	Industrieumsätze der führenden Arzneimittel in Deutschland im Jahr 2012 (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen).....	26
Tabelle 1.3	Top 30 der Präparate in der BARMER GEK im Jahr 2012 nach Kosten und die Kennzeichnung von Analogprodukten mit Einsparpotenzial (ESP)	27
Tabelle 2.2.1	Kennzahlen der Jahre 2012 und 2013 für die BARMER GEK Versicherten	40
Tabelle 2.2.2	Anzahl Versicherte und Anzahl Versicherte mit Arzneimittelverordnungen für 2013 nach Alter und Geschlecht.....	43
Tabelle 2.2.3	Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben in Euro pro DDD der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht im Jahr 2013	47
Tabelle 2.2.4	Abgerechnete Sonder-Pharmazentralnummern der BARMER GEK im Jahr 2013.....	50
Tabelle 2.2.5	Marktsegmente der BARMER GEK im Jahr 2013	53
Tabelle 2.2.6	Top 20 der Generika-Präparate der BARMER GEK im Jahr 2013	54
Tabelle 2.2.7	Top 20 der Me-too-Präparate der BARMER GEK nach Ausgaben im Jahr 2013 mit Substitutionswirkstoffen nach KVNO	56
Tabelle 2.2.8	Top 20 der Spezialpräparate der BARMER GEK im Jahr 2013 (ohne Mittel, die in Rezepturen verarbeitet werden)	58
Tabelle 2.2.9	Anzahl verordneter Packungen nach Normgrößen in den Jahren 2012 und 2013 der BARMER GEK.....	59
Tabelle 2.2.10	Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2013.....	61
Tabelle 2.2.11	Industrieumsätze der führenden Arzneimittel in Deutschland im Jahr 2013 (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen).....	63
Tabelle 2.2.12	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2013 (Top 20) nach Ausgaben (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen)	64

Tabelle 2.2.13	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2013 (Top 20) nach Anzahl der Verordnungen (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen).....	66
Tabelle 2.2.14	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2013 (Top 20) nach Anzahl der verordneten DDD (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen).....	67
Tabelle 2.2.15	Zusammenfassung der Ausgabensteigerung im Jahr 2013.....	68
Tabelle 2.2.16	Zusammenfassung der Ausgaben senkung im Jahr 2013.....	69
Tabelle 3.1.1	Zulassungserteilung der nOAK für die unterschiedlichen Indikationen.....	80
Tabelle 3.1.2	Zugelassene Indikationen der OAK	80
Tabelle 3.1.3	Behandlungskosten	81
Tabelle 3.1.4	Umsatz und Absatz der nOAK und der Vitamin-K-Antagonisten in Deutschland	91
Tabelle 3.1.5	Umsatz und Absatz der OAK im Jahr 2012 für Versicherte der BARMER GEK.....	93
Tabelle 3.1.6	Verordnungen für Pradaxa® und Xarelto® im Jahr 2012 für Versicherte der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht.....	99
Tabelle 3.1.7	Umsatz und Absatz der OAK im Jahr 2013 für Versicherte der BARMER GEK.....	101
Tabelle 3.2.1	Zugelassene Arzneimittel für die Langzeitbehandlung der schubförmig-remittierenden MS.....	112
Tabelle 3.3.1	In Deutschland auf dem Markt befindliche PPIs	128
Tabelle 3.3.2	Anteil Versicherter, die in den Jahren 2005, 2009 und 2013 mindestens einmal PPIs verordnet bekamen, nach Alter und Geschlecht.....	139

5 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1.1	Ausgaben für Krankenhausbehandlung, Arzneimittel und Ärztliche Behandlung in der GKV von 2007 bis 2012 in Mrd. Euro ...21
Abbildung 1.2	Neu eingeführte Arzneimittel der Jahre 1994 bis 201225
Abbildung 2.1.1	Altersverteilung der BARMER GEK Population 2013 (KM6, Stichtag 01.07.2013) im Vergleich zur GKV Population 2013.....38
Abbildung 2.2.1	Regionale Darstellung der Ausgaben in Euro pro 100 Versicherte im Jahr 2013 standardisiert nach Alter und Geschlecht...42
Abbildung 2.2.2	Ausgaben und DDD pro 100 Versicherte der BARMER GEK für die Jahre 2011 bis 201345
Abbildung 2.2.3	Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben in Euro pro DDD der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht im Jahr 201349
Abbildung 2.2.4	Verteilung der verordneten Packungen nach Normgrößen der BARMER GEK in den Jahren 2012 und 201360
Abbildung 2.2.5	Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 201361
Abbildung 2.2.6	Ausgaben der BARMER GEK pro 100 Versicherte nach Abrechnungsmonaten in Euro70
Abbildung 3.1.1	Prozentuale Anteile der verordneten Volumina (in DDD) der Wirkstoffe am Volumen aller OAK im Jahr 201294
Abbildung 3.1.2	Prozentuale Anteile der Ausgaben für die verordneten Wirkstoffe an den Gesamtausgaben für OAK im Jahr 201294
Abbildung 3.1.3	Prozentuale Anteile der verordneten Volumina (in DDD) der Wirkstoffe am Volumen aller OAK im Jahr 2013102
Abbildung 3.1.4	Prozentuale Anteile der Ausgaben für die verordneten Wirkstoffe an den Gesamtausgaben für OAK im Jahr 2013102
Abbildung 3.1.5	Anteil der nOAK an allen OAK in DDD nach Postleitregionen im Jahr 2013104
Abbildung 3.2.1	Veränderung der auf ambulanten Diagnosedaten basierenden MS-Prävalenz in Prozent (Versicherte, 2006 bis 2012)108
Abbildung 3.2.2	Anteil Versicherte mit MS-Diagnose nach Altersgruppen in Prozent (2006 bis 2012).....109

Abbildung 3.2.3	Verordnungsanteile von Wirkstoffen zur MS-Langzeitbehandlung bei Versicherten mit MS nach Altersgruppen (2012).....	113
Abbildung 3.2.4	Verordnungsanteile neuer oraler MS-Wirkstoffe (Fingolimod, Teriflunomid) in Bezug auf alle MS-Langzeittherapeutika in Prozent nach Postleitregionen (2012).....	120
Abbildung 3.2.5	Anzahl Versicherte mit stationärer MS-Diagnose nach Altersgruppen (2012)	121
Abbildung 3.2.6	Anzahl Versicherte mit stationärer MS-Behandlung (Diagnose G35) nach Postleitregionen (2012, Angaben pro 100.000 Versicherte).....	123
Abbildung 3.3.1	Anteil Versicherter, die pro Monat mindestens einmal PPIs verordnet bekamen, 2005 bis 2013	137
Abbildung 3.3.2	Verteilung der Wirkstoffe an den verordneten Packungen PPIs, 2005 bis 2013	138
Abbildung 3.3.3	Regionale Unterschiede beim Anteil Versicherter mit Verschreibung von PPIs im Jahr 2013 nach Postleitregion	140
Abbildung 3.3.4	Anteil Personen mit vollstationärer Behandlung, die vor und nach einem Krankenhausaufenthalt PPIs verordnet bekamen, nach Tagen	143
Abbildung 3.3.5	Häufigkeit der Verschreibung von PPIs (+/- 28 Tage) bei neuen Nutzern von tNSAR nach Alter und Geschlecht.....	144
Abbildung 3.3.6	Häufigkeit der Verschreibung von PPIs (+/- 28 Tage) bei neuen Nutzern von tNSAR im Alter von 65 Jahren und älter nach Postleitregion	146

6 Anhang

Tab. 1	Anzahl Versicherte für 2013 nach Alter (5-Jahres-Altersgruppen) und Geschlecht der BARMER GEK	153
Tab. 2	Übersicht der Altersverteilung der BARMER GEK im Vergleich zur GKV	154
Tab. 3	Anzahl Großpackungen nach ATC im Jahr 2013	155
Tab. 4	Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensteigerungen in 2013 im Vergleich zu 2012 mit DDD der BARMER GEK	158
Tab. 5	Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensenkungen in 2013 im Vergleich zu 2012 mit DDD der BARMER GEK	165
Tab. 6	Durchschnittliche Bevölkerung Deutschlands 2012	170
Tab. 7	Versicherte der BARMER GEK 2012	170

Tab. 1 Anzahl Versicherte für 2013 nach Alter (5-Jahres-Altergsgruppen) und Geschlecht der BARMER GEK

Alter in Jahren	Anzahl Versicherte				
	Gesamt	Männer	Anteil in %	Frauen	Anteil in %
0 bis unter 5	340.794	173.926	51,04	166.868	48,96
5 bis unter 10	344.969	176.716	51,23	168.253	48,77
10 bis unter 15	395.102	202.555	51,27	192.547	48,73
15 bis unter 20	447.314	227.847	50,94	219.467	49,06
20 bis unter 25	537.356	260.939	48,56	276.417	51,44
25 bis unter 30	559.001	263.541	47,14	295.460	52,86
30 bis unter 35	549.300	258.655	47,09	290.645	52,91
35 bis unter 40	472.482	204.150	43,21	268.332	56,79
40 bis unter 45	541.829	221.723	40,92	320.106	59,08
45 bis unter 50	724.210	286.274	39,53	437.936	60,47
50 bis unter 55	737.475	288.755	39,15	448.720	60,85
55 bis unter 60	667.429	259.257	38,84	408.172	61,16
60 bis unter 65	624.289	241.091	38,62	383.198	61,38
65 bis unter 70	509.028	194.283	38,17	314.745	61,83
70 bis unter 75	628.304	230.728	36,72	397.576	63,28
75 bis unter 80	491.534	181.911	37,01	309.623	62,99
80 bis unter 85	266.538	97.149	36,45	169.389	63,55
85 bis unter 90	189.422	56.005	29,57	133.417	70,43
90 bis unter 95	87.710	18.515	21,11	69.195	78,89
95 bis unter 100	13.918	2.263	16,26	11.655	83,74
100 und älter	2.980	417	13,99	2.563	86,01
0 bis über 100	9.130.984	3.846.700	42,13	5.284.284	57,87

Tab. 2 Übersicht der Altersverteilung der BARMER GEK (KM6, Stichtag 01.07.2013) im Vergleich zur GKV (KM6, Stand 06.09.2013, Referenzpopulation)

Alter in Jahren	GKV 2013	Anteil in %	BARMER GEK 2013	Anteil in %
Männer				
0 bis unter 15	4.531.267	13,73	512.571	14,23
15 bis unter 20	1.819.247	5,51	214.718	5,96
20 bis unter 25	2.054.709	6,23	240.492	6,68
25 bis unter 30	2.189.472	6,63	241.670	6,71
30 bis unter 35	2.130.992	6,46	237.487	6,59
35 bis unter 40	1.913.143	5,80	185.339	5,15
40 bis unter 45	2.196.783	6,66	200.460	5,57
45 bis unter 50	2.791.638	8,46	262.206	7,28
50 bis unter 55	2.741.793	8,31	270.969	7,52
55 bis unter 60	2.292.658	6,95	246.996	6,86
60 bis unter 65	2.011.830	6,10	231.985	6,44
65 bis unter 70	1.542.753	4,67	189.246	5,26
70 bis unter 75	1.858.108	5,63	225.885	6,27
75 bis unter 80	1.535.213	4,65	177.043	4,92
80 bis unter 85	840.565	2,55	93.201	2,59
85 bis unter 90	413.523	1,25	52.237	1,45
90 und mehr	137.583	0,42	18.544	0,51
Gesamt	33.001.277		3.601.049	
Frauen				
0 bis unter 15	4.299.636	11,67	486.606	9,65
15 bis unter 20	1.727.541	4,69	206.111	4,09
20 bis unter 25	2.013.699	5,46	255.972	5,08
25 bis unter 30	2.202.582	5,98	272.274	5,40
30 bis unter 35	2.206.508	5,99	272.392	5,40
35 bis unter 40	2.053.248	5,57	253.121	5,02
40 bis unter 45	2.403.461	6,52	304.349	6,03
45 bis unter 50	3.046.201	8,27	419.006	8,31
50 bis unter 55	2.994.359	8,13	432.475	8,58
55 bis unter 60	2.550.527	6,92	396.371	7,86
60 bis unter 65	2.330.784	6,32	374.248	7,42
65 bis unter 70	1.840.717	4,99	309.522	6,14
70 bis unter 75	2.306.326	6,26	392.069	7,77
75 bis unter 80	2.069.764	5,62	303.811	6,02
80 bis unter 85	1.345.667	3,65	164.202	3,26
85 bis unter 90	942.924	2,56	126.368	2,51
90 und mehr	519.701	1,41	74.510	1,48
Gesamt	36.853.645		5.043.407	

Tab. 3 Anzahl Großpackungen nach ATC im Jahr 2013

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Gesamt- packungen	Anzahl Packungen von N3	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
A02AH01	Natriumhydrogencarbonat	52.255	52.216	99,93%
A11CC80	Colecalciferol, Kombinationen mit Natriumfluorid	115.087	112.915	98,11%
C09AA01	Captopril	73.387	71.844	97,90%
B01AC06	Acetylsalicylsäure	726.495	707.867	97,44%
C08DB01	Diltiazem	54.092	52.696	97,42%
L02BA01	Tamoxifen	59.183	57.642	97,40%
C09AA02	Enalapril	555.125	540.200	97,31%
C07BB22	Metoprolol und Hydrochlorothiazid	102.771	99.952	97,26%
C09BA23	Lisinopril und Hydrochlorothiazid	128.953	125.346	97,20%
C07AB03	Atenolol	102.707	99.830	97,20%
C08CA02	Felodipin	70.792	68.785	97,16%
H03AA51	Levothyroxin, Kombinationen	520.229	505.422	97,15%
C09DA24	Irbesartan und Hydrochlorothiazid	104.365	101.214	96,98%
B01AA04	Phenprocoumon	472.737	458.378	96,96%
C07AG02	Carvedilol	247.131	239.307	96,83%
C08DA01	Verapamil	230.671	223.333	96,82%
C09BA22	Enalapril und Hydrochlorothiazid	147.214	142.390	96,72%
B01AC36	Acetylsalicylsäure und Dipyridamol	75.773	73.110	96,49%
C10BA02	Simvastatin und Ezetimib	88.459	85.333	96,47%
C07BB27	Bisoprolol und Hydrochlorothiazid	214.479	206.793	96,42%
N05AN01	Lithium	69.876	67.225	96,21%
C09DB01	Valsartan und Amlodipin	68.193	65.577	96,16%
C09DA21	Losartan und Hydrochlorothiazid	115.396	110.752	95,98%
H03AA01	Levothyroxin-Natrium	2.775.969	2.661.560	95,88%
C07AB02	Metoprolol	2.170.843	2.079.191	95,78%
C09AA03	Lisinopril	311.521	298.358	95,77%
C09DA23	Valsartan und Hydrochlorothiazid	285.562	273.298	95,71%
C09DX01	Valsartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid	79.304	75.892	95,70%
L04AX01	Azathioprin	97.161	92.904	95,62%
C09DA27	Telmisartan und Hydrochlorothiazid	93.058	88.815	95,44%
C01DA14	Isosorbidmononitrat	71.582	68.274	95,38%
C09BA25	Ramipril und Hydrochlorothiazid	660.120	629.362	95,34%
C02AC05	Moxonidin	281.466	268.118	95,26%
B03XA01	Erythropoietin	94.932	90.332	95,15%
C07AB07	Bisoprolol	1.888.781	1.796.293	95,10%
C01AA02	Acetyldigoxin	74.035	70.330	95,00%
C09CA04	Irbesartan	85.321	81.013	94,95%
A05AA02	Ursodeoxycholsäure	65.285	61.926	94,85%

Tab. 3 Fortsetzung

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Gesamt- packungen	Anzahl Packungen von N3	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
C10AA01	Simvastatin	1.785.229	1.685.991	94,44%
C09DA28	Olmesartan medoxomil und Hydrochlorothiazid	112.842	106.411	94,30%
C01AA04	Digitoxin	160.096	150.949	94,29%
C09BB02	Enalapril und Lercanidipin	69.755	65.706	94,20%
C09AA05	Ramipril	2.055.872	1.934.795	94,11%
C08CA01	Amlodipin	1.407.561	1.324.083	94,07%
C09DA26	Candesartan und Hydrochlorothiazid	276.847	260.053	93,93%
C07AA05	Propranolol	131.153	123.080	93,84%
C10AA04	Fluvastatin	78.191	73.352	93,81%
N05AH02	Clozapin	64.812	60.777	93,77%
C01BC04	Flecainid	70.442	65.996	93,69%
M04AA01	Allopurinol	714.703	669.257	93,64%
C01DA08	Isosorbiddinitrat	119.328	111.724	93,63%
C09CA08	Olmesartan medoxomil	181.685	170.039	93,59%
G04CB01	Finasterid	67.549	63.209	93,58%
C10AA03	Pravastatin	123.043	115.027	93,49%
C02CA06	Urapidil	74.328	69.348	93,30%
C08CA13	Lercanidipin	268.031	249.158	92,96%
C01DX12	Molsidomin	114.577	106.466	92,92%
C09CA01	Losartan	175.059	162.379	92,76%
C07AB12	Nebivolol	245.929	227.964	92,70%
A10BH01	Sitagliptin	110.565	102.369	92,59%
C02CA04	Doxazosin	100.610	93.090	92,53%
C02AC01	Clonidin	53.300	49.183	92,28%
C09DB02	Olmesartan medoxomil und Amlodipin	70.977	65.229	91,90%
C09CA06	Candesartan	476.953	434.727	91,15%
B01AC04	Clopidogrel	222.807	202.709	90,98%
G04CA02	Tamsulosin	371.812	337.825	90,86%
C09CA03	Valsartan	369.271	333.744	90,38%
C09CA07	Telmisartan	91.675	82.592	90,09%
A10BD07	Metformin und Sitagliptin	126.793	113.704	89,68%
M03BX01	Baclofen	92.063	82.435	89,54%
C09DX03	Olmesartan medoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid	64.008	57.210	89,38%
M05BA04	Alendronsäure	203.126	181.072	89,14%
C01BD01	Amiodaron	62.077	55.278	89,05%
C01EB17	Ivabradin	53.719	47.721	88,83%

Tab. 3 Fortsetzung

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Gesamt- packungen	Anzahl Packungen von N3	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
N04BA11	Levodopa in Kombination mit Benserazid	294.441	261.379	88,77%
C10AA05	Atorvastatin	247.440	219.381	88,66%
C08CA08	Nitrendipin	170.332	150.142	88,15%
C03AA03	Hydrochlorothiazid	514.142	452.006	87,91%
C03CA04	Torasemid	1.004.123	874.389	87,08%
N04BC05	Pramipexol	123.912	106.736	86,14%
H03CA01	Iodide	57.963	49.609	85,59%
R03DA04	Theophyllin	112.907	96.204	85,21%
C03BA10	Xipamid	95.313	78.745	82,62%
N05AH03	Olanzapin	87.336	70.983	81,28%
C03CA01	Furosemid	369.848	296.307	80,12%

Tab. 4 Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensteigerungen in 2013 im Vergleich zu 2012 mit DDD der BARMER GEK

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2013 in Euro	Änderung zum Vorjahr in Euro	[+/-] in %	verordnete DDD 2013	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
L04	Immunsuppressiva	420.119.435,71	62.948.198,30	+ 17,62	14.146.260,40	1.307.473,35	+ 10,18
L04AB04	Adalimumab	109.564.683,92	17.581.531,20	+ 19,11	1.732.219,90	278.830,36	+ 19,18
L04AAZ7	Fingolimod	26.687.420,35	10.793.362,99	+ 67,91	321.496,00	130.004,00	+ 67,89
L04AB01	Etanercept	70.753.166,35	4.518.950,39	+ 6,82	1.159.027,79	72.193,11	+ 6,64
L04AB06	Golimimumab (Simpono®)	15.504.259,41	3.909.630,05	+ 33,72	264.034,56	65.843,02	+ 33,22
L04AB02	Infliximab	32.659.867,57	3.826.625,06	+ 13,27	942.906,93	104.853,47	+ 12,51
L04AA24	Abatacept	7.647.971,39	3.578.631,00	+ 87,94	105.422,36	38.699,35	+ 58,00
L04AA25	Eculizumab	9.402.671,29	3.461.945,63	+ 58,27	7.571,12	2.789,36	+ 58,33
L04AC05	Ustekinumab (Stelara®)	8.916.998,33	2.853.869,90	+ 47,07	213.583,31	64.666,67	+ 43,42
L04AX04	Lenalidomid (Revlimid®)	25.603.335,61	2.522.470,21	+ 10,93	115.143,00	58.275,00	+ 102,47
L04AB05	Certolizumab pegol (Cimzia®)	6.881.448,78	1.622.452,97	+ 30,85	127.713,71	30.142,75	+ 30,89
L04AD02	Tacrolimus	22.642.102,90	1.607.240,31	+ 7,64	905.379,00	61.532,00	+ 7,29
L04AA23	Natalizumab	21.426.066,90	1.489.906,69	+ 7,47	273.147,31	19.231,92	+ 7,57
L04AA31	Teriflunomid	1.448.372,39	1.448.372,39	—*	21.616,00	21.616,00	—*
L04AX05	Pirfenidon	3.750.716,31	1.370.342,89	+ 57,57	31.703,00	12.460,00	+ 64,75
L04AC07	Tocilizumab	9.762.245,96	1.231.935,34	+ 14,44	159.780,00	19.950,00	+ 14,27
L04AA18	Everolimus	6.142.071,51	855.747,36	+ 16,19	261.280,66	35.215,14	+ 15,58
L04AC08	Canakinumab	1.403.956,08	205.262,26	+ 17,12	5.777,82	777,78	+ 15,56
L04AA06	Mycophenolsäure	15.282.571,18	178.933,58	+ 1,18	1.088.228,71	28.962,98	+ 2,73
L04AA28	Belatacept	238.634,34	121.075,53	+ 102,99	6.020,00	3.020,00	+ 100,67
L04AC03	Anakinra	694.328,66	107.334,00	+ 18,29	18.508,00	2.884,00	+ 18,46
B01	Antithrombotische Mittel	156.021.647,15	32.443.852,23	+ 26,25	181.796.236,70	14.571.979,70	+ 8,71
B01AF01	Rivaroxaban	39.785.165,58	27.714.278,72	+ 229,60	11.021.271,00	7.690.919,00	+ 230,93
B01AE07	Dabigatran etexilat	12.993.661,95	5.916.720,04	+ 83,61	3.770.383,15	1.503.527,46	+ 66,33

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2013 in Euro	Änderung zum Vorjahr in Euro	[+/-] in %	verordnete DDD 2013	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
B01AC24	Ticagrelor	5.268.109,33	2.549.523,95	+93,78	1.567.074,00	757.648,00	+93,60
B01AF02	Apixaban	2.228.203,82	2.191.510,25	+5.972,46	616.760,00	611.685,00	+12.052,91
B01AB13	Certoparin	8.591.199,43	1.929.903,72	+28,97	2.103.778,92	403.058,57	+23,70
B01AC22	Prasugrel	4.448.487,53	930.644,48	+26,45	1.505.140,00	311.010,00	+26,04
B01AC21	Treprostinil	1.007.157,24	759.545,41	+306,75	1.437,21	1.058,14	+279,14
B01AB10	Tinzaparin	4.056.876,02	253.175,42	+6,66	1.133.768,82	70.650,24	+6,65
L01	Antineoplastische Mittel	173.938.433,95	27.598.859,09	+18,86	3.009.655,29	19.148,94	+0,64
L01XE18	Ruxolitinib	9.086.726,46	7.374.568,26	+430,72	53.767,17	43.327,17	+415,01
L01XE10	Everolimus	14.188.687,79	7.001.231,29	+97,41	83.962,50	39.742,50	+89,87
L01XE17	Axitinib	2.710.183,70	2.563.354,40	+1.745,81	13.535,20	12.801,60	+1.745,04
L01XE11	Pazopanib (Votrient®)	5.847.834,54	2.389.268,88	+69,08	38.190,00	15.637,50	+69,34
L01XE06	Dasatinib	6.491.928,00	1.897.979,49	+41,31	28.885,00	7.630,00	+35,90
L01XE08	Nilotinib	11.037.444,89	1.749.314,65	+18,83	80.033,02	13.272,03	+19,88
L01XE15	Vemurafenib	5.146.363,39	1.724.368,27	+50,39	12.488,00	4.193,00	+50,55
L01XE16	Crizotinib	1.222.162,23	1.178.504,97	+2.699,45	4.902,00	4.722,00	+2.623,33
L01XE21	Regorafenib	1.170.693,94	1.170.693,94	*	5.740,00	5.740,00	*
L01DC03	Mitomycin	2.859.300,06	540.170,50	+23,29	91.717,16	-1.571,35	-1,68
L01XC02	Rituximab	5.968.262,81	488.674,58	+8,92	46.059,38	3.809,38	+9,02
L01XX35	Anagrelid	3.295.743,57	327.278,03	+11,03	148.675,00	14.600,00	+10,89
L01XE23	Dabrafenib	310.739,82	310.739,82	*	1.090,00	1.090,00	*
L01XE24	Ponatinib	308.710,08	308.710,08	*	1.060,00	1.060,00	*
L01XX43	Vismodegib	301.207,50	301.207,50	*	924,00	924,00	*
L01XE04	Sunitinib	12.922.561,92	226.492,66	+1,78	76.008,03	1.289,31	+1,73
L01XC11	Ipilimumab	636.407,70	221.803,95	+53,50	630,00	220,00	+53,66
L01XE14	Bosutinib	149.533,93	149.533,93	*	621,60	621,60	*
L01XE12	Vandetanib	377.842,92	136.732,48	+56,71	1.740,00	620,00	+55,36

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2013 in Euro	Änderung zum Vorjahr in Euro	[+/-] in %	verordnete DDD 2013	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
L01XX25	Bexaroten	790.416,13	136.282,22	+ 20,83	5.763,94	1.013,90	+ 21,35
L01XE07	Lepatinib	3.726.288,93	133.538,77	+ 3,72	29.628,46	394,54	+ 1,35
L01XE01	Imatinib	37.833.883,32	123.814,54	+ 0,33	267.756,00	648,00	+ 0,24
A10	Antidiabetika	253.449.053,94	24.145.067,96	+ 10,53	235.897.704,05	10.270.929,48	+ 4,55
A10AE04	Insulin glargin	26.449.875,31	3.829.369,51	+ 16,93	13.369.226,31	1.884.125,05	+ 16,40
A10BH01	Stigaptin	19.753.192,10	3.810.394,71	+ 23,90	9.431.758,00	1.340.573,50	+ 16,57
A10BD07	Metformin und Stigaptin (z.B. Velmetia®)	22.174.961,96	2.754.618,48	+ 14,18	11.509.484,00	1.425.774,00	+ 14,14
A10BD08	Metformin und Vildagliptin (Eucreas®)	12.426.347,93	2.542.855,11	+ 25,73	6.345.900,00	1.293.150,00	+ 25,59
A10AB05	Insulin aspart	22.516.798,11	1.997.291,53	+ 9,73	13.529.333,50	1.150.926,12	+ 9,30
A10BX09	Dapagliflozin	1.995.108,83	1.988.283,97	+ 29.132,96	859.460,00	856.548,00	+ 29.414,42
A10AE05	Insulin detemir	14.960.596,14	1.987.386,69	+ 15,32	7.593.877,50	986.051,29	+ 14,92
A10AB04	Insulin lispro	23.283.389,59	1.968.632,13	+ 9,24	14.057.355,46	1.120.150,44	+ 8,66
A10BH02	Vildagliptin (z.B. Jaltro®)	4.285.468,91	1.698.541,75	+ 65,66	2.068.290,00	815.988,00	+ 65,16
A10AB06	Insulin glulisin	7.856.994,76	1.584.809,82	+ 25,27	4.664.650,71	954.234,49	+ 25,72
A10BX07	Liraglutid	9.292.565,22	799.622,01	+ 9,42	2.409.287,41	208.669,76	+ 9,48
A10BD10	Metformin und Saxagliptin	676.915,95	657.384,56	+ 3.365,78	349.510,00	339.444,00	+ 3.372,18
A10BX10	Lixisenatid	546.752,75	546.752,75	—*	133.689,48	133.689,48	—*
A10AD04	Insulin lispro	2.659.427,96	368.303,79	+ 16,08	1.555.691,48	209.855,60	+ 15,59
A10BA02	Metformin	16.666.187,15	241.820,45	+ 1,47	66.392.274,30	2.050.765,40	+ 3,19
A10BX04	Exenatid	4.099.495,94	187.725,45	+ 4,80	1.169.268,56	78.317,92	+ 7,18
A10BH03	Saxagliptin (Onglyza®)	3.199.226,75	154.626,83	+ 5,08	1.637.832,00	46.011,00	+ 2,89
L02	Endokrine Therapie	93.440.988,29	19.865.482,38	+ 27,00	20.261.159,84	107.043,28	+ 0,53

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2013 in Euro	Änderung zum Vorjahr in Euro	[+/-] in %	verordnete DDD 2013	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
L02BX03	Abirateron	37.300.185,58	17.982.510,42	+ 93,09	205.950,00	99.510,00	+ 93,49
L02BB04	Enzalutamid	1.993.451,04	1.993.451,04	*	12.096,00	12.096,00	—
L02BG06	Exemestan	4.003.805,18	621.453,04	+ 18,37	1.469.292,00	80.360,00	+ 5,79
L02AE02	Leuprorelin	17.314.604,17	330.474,98	+ 1,95	3.216.337,51	-681.789,67	- 17,49
L02AE04	Triptorelin	3.032.397,31	186.402,64	+ 6,55	504.952,74	31.119,74	+ 6,57
L02BB03	Bicalutamid	4.470.390,39	183.777,70	+ 4,29	1.372.130,00	31.810,00	+ 2,37
L02BA03	Fulvestrant	8.691.894,30	148.501,85	+ 1,74	243.043,61	611,12	+ 0,25
L02BA01	Tamoxifen	1.268.317,33	119.425,53	+ 10,39	5.810.663,40	455.939,99	+ 8,51
R03	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	211.449.015,51	14.578.821,55	+ 7,41	158.075.130,25	6.665.142,71	+ 4,40
R03AK08	Formoterol und Beclometason	19.266.639,70	3.388.762,23	+ 21,34	10.372.380,00	1.813.560,00	+ 21,19
R03BB06	Glycopyrronium bromid	3.065.947,00	2.893.501,42	+ 1.677,92	1.617.420,00	1.527.270,00	+ 1.694,14
R03BB05	Acidinium bromid	2.303.798,34	2.167.178,68	+ 1.586,29	1.250.400,00	1.177.440,00	+ 1.613,82
R03AK06	Salmeterol und Fluticason	31.778.147,27	1.762.286,52	+ 5,87	16.926.120,00	863.490,00	+ 5,38
R03AK11	Formoterol und Fluticason	1.383.436,51	1.291.798,15	+ 1.409,67	774.750,00	725.425,00	+ 1.470,70
R03AK07	Formoterol und Budesonid	38.185.861,49	1.110.069,67	+ 2,99	14.460.420,00	407.730,00	+ 2,90
R03AC02	Salbutamol	12.053.748,60	859.703,79	+ 7,68	23.001.671,25	1.559.737,50	+ 7,27
R03DX05	Omalizumab	5.378.262,87	541.442,55	+ 11,19	103.389,29	10.246,61	+ 11,00
R03AL04	Indacaterol und Glycopyrronium bromid	377.998,82	377.998,82	*	138.330,00	138.330,00	—
R03AC13	Formoterol	16.297.401,72	369.744,08	+ 2,32	14.407.235,00	-424.145,00	- 2,86
R03BB04	Tiotropium bromid	37.579.877,96	266.134,73	+ 0,71	18.464.580,00	108.300,00	+ 0,59

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2013 in Euro	Änderung zum Vorjahr in Euro	[+/-] in %	verordnete DDD 2013	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
R03BA02	Budesonid	10.271.734,95	235.279,56	+ 2,34	15.537.086,22	96.291,13	+0,62
R03DX07	Roflumilast	1.648.154,81	229.370,33	+ 16,17	869.220,00	119.460,00	+ 15,93
R03BA01	Beclometason	3.686.066,72	214.084,44	+ 6,17	5.098.946,37	342.917,63	+ 7,21
R03CC02	Salbutamol	1.013.867,26	163.576,15	+ 19,24	156.463,98	22.834,19	+ 17,09
R03BB01	Ipratropium bromid	1.876.821,53	136.292,95	+ 7,83	1.186.492,83	5.230,67	+ 0,44
S01	Ophthalmika	84.208.762,66	9.528.240,37	+ 12,76	101.183.378,55	7.398.883,86	+ 7,89
S01LA05	Aflibercept	3.287.088,00	3.287.088,00	*	164.167,98	164.167,98	*
S01LA04	Ranibizumab	11.686.670,79	1.959.695,91	+ 20,15	263.363,22	44.194,80	+ 20,16
S01EE03	Bimatoprost	3.545.845,49	576.716,76	+ 19,42	4.285.440,00	580.260,00	+ 15,66
S01EE01	Latanoprost	8.445.838,75	500.094,61	+ 6,29	11.752.385,00	2.059.035,00	+ 21,24
S01AE01	Ofloxacin	3.407.577,02	440.470,07	+ 14,85	6.035.991,91	1.891.536,91	+ 45,64
S01ED66	Timolol und Dorzolamid	5.734.567,52	418.041,97	+ 7,86	6.153.015,00	810.975,00	+ 15,18
S01EC03	Dorzolamid	3.043.275,13	334.173,91	+ 12,34	2.931.535,42	418.166,87	+ 16,64
S01ED62	Timolol und Bimatoprost	2.162.319,65	330.856,25	+ 18,07	2.483.010,00	353.700,00	+ 16,61
S01CA21	Dexamethason und Gentamicin	3.577.553,28	322.679,69	+ 9,91	4.192.449,75	278.303,00	+ 7,11
S01BA01	Dexamethason	2.156.148,82	318.383,63	+ 17,32	2.252.591,53	267.666,47	+ 13,48
S01EA05	Brimonidin	2.204.162,67	221.004,13	+ 11,14	3.108.475,00	333.650,00	+ 12,02
S01CA01	Dexamethason und Antiinfektiva	2.495.618,54	170.625,35	+ 7,34	2.239.874,76	133.193,13	+ 6,32
S01ED67	Timolol und Brinzolamid	2.237.339,34	150.355,06	+ 7,20	2.498.875,00	159.075,00	+ 6,80
S01AA26	Azithromycin	217.803,42	113.366,90	+ 108,55	37.101,00	17.724,00	+ 91,47
S01BA04	Prednisolon	1.891.474,41	110.639,46	+ 6,21	3.817.786,64	-709.181,13	- 15,67
N02	Analgetika	214.695.806,61	8.515.588,40	+ 4,13	76.100.249,46	1.486.043,65	+ 1,99
N02BB02	Metamizol-Natrium	29.090.843,56	4.165.917,28	+ 16,71	18.458.801,55	1.959.772,44	+ 11,88
N02AX06	Tapentadol	10.229.296,64	2.669.986,41	+ 35,32	884.003,75	231.495,00	+ 35,48

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2013 in Euro	Änderung zum Vorjahr in Euro	[+/-] in %	verordnete DDD 2013	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
N02AA55	Oxycodon, Kombinationen	21.606.796,85	1.607.668,52	+8,04	1.914.133,11	137.451,66	+7,74
N02AX51	Tilidin, Kombinationen	20.823.625,14	1.035.049,23	+5,23	17.239.658,04	12.110,11	+0,07
N02AA03	Hydromorphon	23.790.236,00	972.901,07	+4,26	2.914.290,10	221.188,20	+8,21
N02BG10	Cannabinoide	1.501.572,84	265.440,44	+21,47	94.237,50	16.575,00	+21,34
N02AE01	Buprenorphin	12.664.092,38	235.449,81	+1,89	1.487.107,70	33.163,46	+2,28
N02AX02	Tramadol	10.164.440,42	212.184,98	+2,13	9.481.998,98	-9.767,26	-0,10
N02AA05	Oxycodon	18.325.075,47	186.275,10	+1,03	2.636.611,08	152.453,89	+6,14
N02CC03	Zolmitriptan	1.524.521,84	119.837,09	+8,53	368.967,00	77.019,00	+26,38
L03	Immunstimulanzien	222.006.368,73	8.296.685,04	+3,88	3.928.026,46	-51.180,38	-1,29
L03AB07	Interferon beta-1a	98.731.541,01	6.747.778,49	+7,34	1.453.962,41	50.792,82	+3,62
L03AX13	Glairameracetat	50.929.746,11	3.222.808,44	+6,76	920.296,00	36.280,00	+4,10
L03AA13	Pegfilgrastim	21.136.246,00	3.091.100,88	+17,13	255.000,00	31.800,00	+14,25
L03AA02	Filgrastim	7.006.851,82	152.939,76	+2,23	45.035,86	1.140,88	+2,60
J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung	103.394.923,16	7.972.319,34	+8,35	49.534.134,98	4.241.270,95	+9,36
J01DC02	Cefuroxim	11.489.476,67	2.181.307,78	+23,43	7.374.978,49	1.566.949,75	+26,98
J01CA04	Amoxicillin	9.830.151,56	1.137.137,41	+13,08	10.316.703,50	1.060.807,25	+11,46
J01CR02	Amoxicillin und Enzym-Inhibitoren	6.282.945,92	743.221,47	+13,42	1.074.596,93	143.433,76	+15,40
J01XX01	Fosfomycin	2.716.882,58	736.572,02	+37,19	149.845,50	38.516,00	+34,60
J01MA02	Ciprofloxacin	7.975.344,09	622.524,27	+8,47	2.626.909,90	198.190,30	+8,16
J01FA10	Azithromycin	5.049.215,62	566.105,69	+12,63	1.850.326,00	206.055,40	+12,53
J01AA02	Doxycyclin	4.690.039,02	501.439,49	+11,97	6.817.342,80	593.917,60	+9,54
J01DD13	Cefpodoxim	2.474.675,05	478.961,25	+24,00	580.372,50	104.533,00	+21,97

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2013 in Euro	Änderung zum Vorjahr in Euro	[+/-] in %	verordnete DDD 2013	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
J01DC04	Cefaclor	3.886.853,99	366.441,77	+ 10,41	1.511.263,65	124.215,01	+ 8,96
J01XB01	Collistin	2.528.027,29	362.324,57	+ 16,73	49.972,96	5.624,24	+ 12,68
J01CR04	Sultamicillin	2.629.386,03	292.044,71	+ 12,49	251.240,86	33.514,83	+ 13,39
J01FF01	Cilindamycin	6.701.298,29	245.862,99	+ 3,81	2.568.282,34	72.682,91	+ 2,91
J01FA06	Roxithromycin	3.139.901,16	221.252,45	+ 7,58	1.804.912,35	316.726,98	+ 21,28
J01DF01	Aztreonam	1.799.783,93	205.843,51	+ 12,91	13.720,00	1.568,00	+ 12,90
J01MA14	Moxifloxacin	3.049.579,24	147.845,67	+ 5,10	448.565,00	26.650,00	+ 6,32
J01FA09	Clarithromycin	3.427.149,11	112.896,58	+ 3,41	2.257.535,03	99.432,26	+ 4,61
Gesamt (dargestellte Gruppen Top 10)		1.932.724.435,71	215.893.114,66	+ 12,58	843.931.935,98	46.016.735,53	+ 5,77

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

Tab. 5 Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensenkungen in 2013 im Vergleich zu 2012 mit DDD der BARMER GEK

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2013 in Euro	Änderung zum Vorjahr in Euro	[+/-] in %	verordnete DDD 2013	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
N05	Psycholeptika	126.295.897,87	-9.081.109,53	-6,71	69.383.505,26	+149.927,53	+0,22
N05AH04	Quetiapin	27.822.680,68	-8.591.715,95	-23,59	6.489.238,13	+618.300,25	+10,53
N05AH03	Olanzapin	8.174.985,54	-2.318.486,54	-22,09	4.547.542,05	+470.857,91	+11,55
N05AX08	Risperidon	12.880.627,33	-1.380.773,94	-9,68	3.917.287,60	+68.940,91	+1,79
N05AE04	Ziprasidon	4.230.296,84	-639.891,73	-13,14	658.162,00	-27.963,00	-4,08
N05AH02	Clozapin	3.281.930,13	-122.431,12	-3,60	2.028.063,46	+52.813,51	+2,67
N05AL03	Tiaprid	1.076.842,21	-118.429,64	-9,91	556.573,30	-31.486,13	-5,35
N05BA04	Oxazepam	1.344.920,41	-87.504,65	-6,11	1.238.116,00	-137.891,00	-10,02
N05BA08	Bromazepam	1.272.356,49	-75.973,67	-5,63	1.975.485,00	-162.540,00	-7,60
N05AL01	Sulpirid	898.436,43	-58.362,53	-6,10	414.083,13	-22.793,75	-5,22
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	133.895.254,61	-5.843.188,32	-4,18	5.340.075,42	+165.073,25	+3,19
J05AE11	Telaprevir	4.593.548,73	-9.395.435,76	-67,16	10.507,00	-21.567,00	-67,24
J05AB04	Ribavirin	2.370.976,47	-3.013.475,33	-55,97	88.242,40	-103.616,40	-54,01
J05AE12	Boceprevir	1.865.558,09	-2.398.966,72	-56,25	13.118,00	-16.912,00	-56,32
J05AR10	Lopinavir und Ritonavir	6.297.094,66	-358.608,35	-5,39	226.545,00	-12.645,00	-5,29
J05AR01	Zidovudin und Lamivudin	2.335.393,11	-304.580,01	-11,54	109.230,00	-12.780,00	-10,47
J05AE08	Atazanavir	6.344.966,81	-255.609,51	-3,87	257.130,00	+7.960,00	+3,19
J05AE01	Sequinavir	839.822,71	-218.679,34	-20,66	43.200,00	-10.110,00	-18,96
J05AR04	Zidovudin, Lamivudin und Abacavir	1.528.678,40	-209.950,74	-12,08	39.630,00	-5.490,00	-12,17
J05AG03	Efavirenz	1.490.133,23	-183.679,10	-10,97	107.994,00	-12.380,00	-10,28
J05AE07	Fosamprenavir	1.121.127,20	-174.321,92	-13,46	54.368,04	-8.184,11	-13,08
J05AX07	Etrivirid	205.353,38	-135.154,99	-39,69	2.700,00	-1.740,00	-39,19
J05AF08	Acetofvir dipivoxil	429.936,82	-75.369,44	-14,92	19.800,00	-3.300,00	-14,29
J05AE09	Tipranavir	97.127,54	-64.224,41	-39,80	3.090,00	-2.040,00	-39,77

Tab. 5 Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2013 in Euro	Änderung zum Vorjahr in Euro	[+/-] in %	verordnete DDD 2013	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
J05AB14	Valganciclovir	3.730.783,27	-57.731,95	-1,52	52.550,04	+897,79	+1,74
C10	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	78.708.709,91	-3.648.429,71	-4,43	236.070.808,39	+17.420.120,94	+7,97
C10AA01	Simvastatin	38.017.672,62	-2.434.984,42	-6,02	166.145.558,01	+1.719.515,38	+1,05
C10BA02	Simvastatin und Ezetimib	18.759.579,12	-1.797.267,52	-8,74	8.633.510,00	-988.760,00	-10,28
C10AD52	Nicotinsäure, Kombinationen	36.421,05	-621.024,75	-94,46	20.601,00	-348.222,00	-94,41
C10AA03	Pravastatin	2.729.335,31	-474.418,14	-14,81	11.214.810,52	-689.359,66	-5,79
C10AA04	Fluvastatin	1.770.144,48	-326.834,63	-15,59	6.614.324,82	-623.746,27	-8,62
C10AX09	Ezetimib	7.254.883,31	-244.539,71	-3,26	3.869.400,00	-122.330,00	-3,06
C10AB05	Fenofibrat	1.461.881,04	-123.906,24	-7,81	4.143.957,75	-141.819,25	-3,31
C10AB02	Bezafibrat	903.184,82	-84.894,46	-8,59	2.100.343,31	-132.007,22	-5,91
C10AX06	Omega-3-Fettsäuren inkl. andere Ester und Säuren	1.752.963,11	-83.947,36	-4,57	843.849,00	-34.450,17	-3,92
C10AA02	Lovastatin	336.524,57	-81.232,87	-19,44	860.132,69	-95.897,39	-10,03
A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	95.889.152,70	-2.689.486,32	-2,73	404.896.037,00	+40.852.266,76	+11,22
A02BC01	Omeprazol	27.460.941,21	-7.477.139,36	-21,40	117.717.813,50	-1.336.783,50	-1,12
A02BA02	Ranitidin	2.343.814,73	-229.613,77	-8,92	6.952.203,19	-682.919,92	-8,94
A02BC03	Lansoprazol	990.020,55	-193.279,03	-16,33	4.841.872,00	-237.937,00	-4,68
A02BD05	Omeprazol, Amoxicillin und Clarithromycin	176.483,55	-145.728,01	-45,23	15.764,00	-13.041,00	-45,27
A02AX02	Antacida, Kombinationen mit Lokalanästhetika	247.676,38	-101.200,11	-29,01	46.855,73	-21.545,62	-31,50
B03	Antianämika	39.700.479,21	-2.618.387,37	-6,19	28.887.524,06	+1.609.709,52	+5,90
B03XA02	Darbepoetin alfa (z.B. Erypo®)	12.045.633,29	-2.407.669,10	-16,66	1.146.011,32	-98.747,10	-7,93

Tab. 5 Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2013 in Euro	Änderung zum Vorjahr in Euro	[+/-] in %	verordnete DDD 2013	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
B03XA01	Erythropoietin	14.989.393,37	-1.010.567,39	-6,32	2.058.042,99	-74.277,44	-3,48
B03XA03	Methoxy-Polyethylenglycol- Epoetin beta	2.505.085,07	-279.833,73	-10,05	236.166,85	-21.952,79	-8,50
B03AC07	Eisen(III)natrium-Gluconat- Komplex	1.320.032,70	-61.094,31	-4,42	133.095,45	-2.718,75	-2,00
C09	Mittel mit Wirkung auf das Renin- Angiotensin-System	248.280.089,48	-1.445.243,94	-0,58	1.019.298.314,47	+70.074.201,58	+7,38
C09CA06	Candesartan	16.523.912,20	-6.796.484,93	-29,14	89.101.181,00	+18.028.422,00	+25,37
C09DA26	Candesartan und Hydrochlorothiazid	14.809.028,93	-3.656.791,76	-19,80	26.303.566,00	+3.665.678,00	+16,19
C09CA04	Ibuprofen	4.592.057,50	-2.434.529,48	-34,65	11.425.903,88	+855.112,89	+8,09
C09CA01	Losartan	5.380.735,07	-2.071.298,78	-27,80	21.063.427,58	+585.964,69	+2,86
C09XA02	Aliskiren	3.525.976,27	-1.770.239,27	-33,42	4.253.004,00	-2.162.440,00	-33,71
C09DA21	Losartan und Hydrochlorothiazid	4.883.310,38	-1.167.652,45	-19,30	11.079.852,00	-210.980,00	-1,87
C09DA24	Ibuprofen und Hydrochlorothiazid	10.259.786,74	-934.079,01	-8,34	10.072.010,00	-623.024,00	-5,83
C09DA27	Telemisartan und Hydrochlorothiazid	9.262.563,10	-569.031,87	-5,79	8.914.752,00	-458.108,00	-4,89
C09AA02	Enalapril	6.899.948,05	-389.392,45	-5,34	62.812.045,58	-3.118.702,96	-4,73
C09XA52	Aliskiren und Hydrochlorothiazid	1.386.903,02	-369.242,34	-20,98	1.086.666,00	-284.242,00	-20,73
C09BA22	Enalapril und Hydrochlorothiazid	3.048.913,66	-264.325,16	-7,98	14.459.056,00	-773.982,00	-5,08
C09CA07	Telemisartan	8.130.196,66	-257.073,31	-3,07	13.175.183,00	-386.589,00	-2,85
C09BA21	Captopril und Hydrochlorothiazid	786.405,39	-189.940,05	-19,45	3.986.336,00	-621.746,00	-13,49
C09AA01	Captopril	940.033,90	-176.321,40	-15,79	5.493.797,50	-958.615,50	-14,86
C09DA22	Eprosartan und Hydrochlorothiazid	1.730.385,89	-135.269,78	-7,25	2.180.010,00	-160.370,00	-6,85
C09CA02	Eprosartan	1.348.893,30	-110.788,19	-7,59	1.862.518,00	-148.442,00	-7,38

Tab. 5 Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2013 in Euro	Änderung zum Vorjahr in Euro	[+/-] in %	verordnete DDD 2013	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
C09BB05	Ramipril und Felodipin	1.277.887,59	-109.430,03	-7,89	1.693.060,00	-152.070,00	-8,24
C09BA55	Ramipril und Pirtanid	716.393,83	-92.945,98	-11,48	1.128.518,00	-119.942,00	-9,61
A12	Mineralstoffe	9.253.791,81	-467.813,80	-4,81	18.399.704,30	-1.473.289,38	-7,41
A12AX01	Calciumcarbonat und Colecalciferol	5.589.578,26	-497.386,44	-8,17	12.040.591,56	-1.473.986,15	-10,91
G03	Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	54.305.816,60	-411.101,33	-0,75	138.116.318,20	-994.171,93	-0,71
G03AA12	Drosiprenon und Ethinylestradiol	1.543.067,17	-669.498,90	-30,26	3.335.080,00	-1.240.148,00	-27,11
G03FA01	Norethisteron und Estrogen	3.185.209,95	-364.013,34	-10,26	6.554.027,07	-1.263.326,87	-16,16
G03EA03	Prasteron und Estrogen	640,14	-277.683,92	-99,77	1.540,18	-667.627,41	-99,77
G03AA15	Chlormadinon und Ethinylestradiol	2.235.957,12	-212.531,02	-8,68	6.710.760,00	-358.736,00	-5,07
G03HB01	Cyproteron und Estrogen	898.786,73	-192.170,33	-17,61	3.002.020,00	-763.420,00	-20,27
G03GA02	Humanes menopausales Gonadotrophin	1.536.902,11	-185.403,51	-10,76	43.695,00	-5.030,00	-10,32
G03AA09	Desogestrel und Ethinylestradiol	1.039.681,42	-182.500,61	-14,93	3.334.100,00	-773.052,00	-18,82
G03XC01	Raloxifen	1.034.017,62	-126.127,59	-10,87	714.294,00	-70.770,00	-9,01
G03CA57	Konjugierte Estrogene	826.249,71	-108.939,59	-11,65	2.038.676,16	-240.589,28	-10,56
G03GA05	Follitropin alfa	2.560.816,60	-82.664,77	-3,13	58.325,00	-1.064,00	-1,79
G03FB07	Medrogeston und Estrogen	755.919,00	-80.302,95	-9,60	1.738.380,00	-214.872,00	-11,00
G03GA06	Follitropin beta	1.836.770,32	-76.954,78	-4,02	43.211,94	-1.204,69	-2,71
G03CX01	Tibolon	589.852,71	-61.693,76	-9,47	599.368,00	-60.060,00	-9,11
G03FB09	Levonorgestrel und Estrogen	496.990,29	-52.478,32	-9,55	1.202.763,44	-173.292,74	-12,59
M05	Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen	56.224.378,00	-306.791,48	-0,54	33.857.211,43	+1.023.239,88	+3,12

Tab. 5 Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2013 in Euro	Änderung zum Vorjahr in Euro	[+/-] in %	verordnete DDD 2013	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
M05BA04	Alendronsäure	7.464.737,24	-3.065.471,91	-29,11	15.907.104,85	-363.616,00	-2,23
M05BA06	Ibandronsäure	8.898.711,26	-1.234.687,88	-12,18	4.078.579,65	+5.798,59	+0,14
M05BA08	Zoledronsäure	14.102.933,49	-1.226.261,27	-8,00	1.435.160,99	-90.627,18	-5,94
M05BB04	Risedronsäure, Calcium und Colecalciferol, Sequenzialpräpara	892.794,50	-236.174,12	-20,92	974.697,39	-212.070,64	-17,87
M05BX03	Strontium ranelat	1.664.938,18	-180.413,52	-9,78	999.040,00	-110.180,00	-9,93
M05BB03	Alendronsäure und Colecalciferol	1.228.955,52	-168.884,67	-12,08	1.462.684,21	-71.006,24	-4,63
M05BA07	Risedronsäure	1.997.117,88	-149.249,55	-6,95	2.748.109,74	+142.788,00	+5,48
M05BB02	Risedronsäure und Calcium, Sequenzialpräparate	590.353,09	-138.810,49	-19,04	643.593,92	-125.342,08	-16,30
M05BA03	Pamidronsäure	2.444.340,32	-100.136,67	-3,94	13.764,25	-622,75	-4,33
M03	Muskelrelaxanzien	19.331.579,75	-202.290,53	-1,04	16.089.223,93	-2.939.996,07	-15,45
M03BX07	Tetrazepam	1.752.015,74	-1.700.759,76	-49,26	1.458.444,00	-1.329.140,00	-47,68
M03BX04	Tolperison	2.656.617,77	-798.362,70	-23,11	1.861.070,50	-534.807,00	-22,32
Gesamt (dargestellte Gruppen Top 10)		861.885.149,94	-26.713.852,33	-3,01	1.970.338.722,46	+125.887.082,08	+6,83

Tab. 6 Durchschnittliche Bevölkerung Deutschlands 2012

Alter in Jahren	Männer	Frauen
0 bis unter 10	3.547.849	3.368.649
10 bis unter 20	4.076.244	3.865.307
20 bis unter 30	5.084.094	4.860.317
30 bis unter 40	4.948.426	4.805.405
40 bis unter 50	6.808.001	6.522.605
50 bis unter 60	6.077.492	6.036.361
60 bis unter 70	4.373.849	4.620.282
70 bis unter 80	3.847.706	4.642.885
80 bis unter 90	1.329.476	2.418.065
90 und älter	181.025	503.310
0 bis über 90	40.274.160*	41.643.189*

Quelle: GBE-Bund, 2014, eigene Darstellung

* Abweichungen zwischen den Summen und den Werten pro Altersgruppe ergeben sich aus Rundungsdifferenzen

Tab. 7 Versicherte der BARMER GEK 2012

Alter in Jahren	Männer	Frauen
0 bis unter 10	351.877	334.250
10 bis unter 20	436.828	417.228
20 bis unter 30	527.846	577.097
30 bis unter 40	445.177	553.048
40 bis unter 50	525.290	794.705
50 bis unter 60	536.454	842.003
60 bis unter 70	434.718	697.483
70 bis unter 80	402.251	679.727
80 bis unter 90	149.693	304.770
90 und älter	20.529	78.749
0 bis über 90	3.830.663	5.279.060

7 Literaturverzeichnis

- Ahrens D, Behrens G, Himmel W, Kochen MM, Chenot J-F (2012). Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. *Int J Clin Pract* 66 (8): 767-773.
- Ahrens D, Chenot J-F, Behrens G, Grimmshmann T, Kochen MM (2010). Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. *Eur J Clin Pharmacol* 66 (12): 1265-1271.
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012). Leitfaden: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. <http://akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/index.html> (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldes M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L; APPRAISE-2 Investigators (2011). Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 365 (8): 699-708.
- Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ (2013). Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 41 (3): 693-705.
- AMB – Der Arzneimittelbrief (2013). Sanofi-Aventis/Genzyme – Profitstreben der Pharmaindustrie zu Lasten der Kranken und des Gesundheitssystems. *Der Arzneimittelbrief* 47: 77.
- Arndt V, Tennie L, Göppfarth D (2010). Anstieg spezifischer ambulanter Diagnosestellungen nach Bekanntgabe der im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich 2009 berücksichtigten Diagnosen und Aufgreifkriterien. *Gesundheitswesen* 72-V244.
- a-t – arznei-telegramm (2010). Protonenpumpenhemmer: Schwere Hypomagnesiämie. *a-t* 9 (41): 98.
- a-t – arznei-telegramm (2011). Dabigatran (PRADAXA) – überwiegt der Nutzen oder der Schaden? *a-t* 42: 103-4
- a-t – arznei-telegramm (2013). Neu auf dem Markt. *a-t* 44: 3-4.
- a-t – arznei-telegramm (2014). Neue orale Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern – Ist eine Nichtverordnung ein Behandlungsfehler? *a-t* 45: 13-4.

- Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, Schneeweiss S, Gagne JJ, Polinski JM, Franklin JM, Doherty M, Fischer MA, Rassen JA (2013). Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ* 347: f5416.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2011). Rote-Hand-Brief zu Pradaxa® (Dabigatranetexilat) vom 27.10.11: Notwendigkeit der Überprüfung der Nierenfunktion. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RHB/2011/rhb-pradaxa.pdf?__blob=publicationFile&v=3 (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- Boehringer Ingelheim (2011). Pressemitteilung 28. November 2011. Boehringer Ingelheim weicht Produktionsbetrieb für innovativen Gerinnungshemmer ein/Investition von 160 Millionen Euro. http://www.boehringer-ingelheim.de/presse/archiv_pressemitteilungen/press_releases_2011/28_november_2011produktionsbetrieb.html (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2012). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33 (21): 2719-47.
- Casetta I, Iuliano G, Filippini G (2009). Azathioprine for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80 (2): 131-132.
- cbg – Coordination gegen BAYER-Gefahren – network (2014). Presse-Info vom 17. Januar 2014: Keine US-Zulassung für Xarelto zur Behandlung von ACS. <http://www.cbgnetwork.org/5409.html> (letzter Zugriff: 10.04.2014).
- Chong MS, Hester J (2007). Diabetic painful neuropathy. Current and future treatment options. *Drugs* 67 (4): 569-585.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS I investigators (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380 (9856): 1819-1828.
- College voor Zorgverzekeringen (2010). CFH-rapport 10/03: oxycodon/naloxon (Targinact) herbeoordeling. <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2010/1002-oxycodon-naloxon-targinact/1002-oxycodon-naloxon> (letzter Zugriff: 28.02.2014).

- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S (2011). AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 364 (9): 806-817.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L (2009). RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361 (12): 1139-1151.
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S (2008). ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 118 (20): 2029-2037.
- Corleto VD, Festa S, Di Giulio E, Annibale B (2014). Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 21 (1): 3-8.
- De Bruyne P, Christiaens T, Stichele R Vander, Van Winckel M (2014). Changes in prescription patterns of Acid-suppressant medications by belgian pediatricians: analysis of the national database, [1997-2009]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 58 (2): 222-227.
- DEGAM – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2013). DEGAM-Leitlinien: Neue orale Antikoagulantien (bei nicht valvulärem Vorhofflimmern). <http://www.degam.de/leitlinien-51.html> (letzter Zugriff: 15.02. 2014).
- DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012). Leitlinien der DGN, Sekundärprophylaxe des ischämischen Infarkts. <http://www.dgn.org/component/content/article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2332-II-23-2012-sekundaerprophylaxe-des-ischaeemischen-infarkts.html?q=infarkt> (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- DGN & KKNMS – Deutsche Gesellschaft für Neurologie & Kompetenznetz Multiple Sklerose (2012). DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (Online-Version, Stand: 09.08.2012). http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf (letzter Zugriff: 18.02.2014).
- Dintios CM, Koch K, Sawicki PT (2009). Bewertung von Kosten-Nutzen-Verhältnissen: Ein Vorschlag, die Kontroverse und ihre Hintergründe. *Monitor Versorgungsforschung* 2 (1): 32-37.

- Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M; Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group (2002). Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 359 (9316): 1453-1460.
- EI-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J (2013). Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* Jul 13. [Epub ahead of print].
- EMA – European Medicines Agency (2011). Xarelto-H-C-944-II-12: EPAR-Assessment Report-Variation. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- EMA – European Medicines Agency (2013). Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen. <http://www.adrreports.eu/D E/> (letzter Zugriff: 01.11.2013).
- EMA – European Medicines Agency (2014). Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen. <http://www.adrreports.eu/D E/search.html#> (letzter Zugriff: 11.03.2014).
- Fachinformation Eliquis[®] (2013). www.fachinfo.de (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- Fachinformation Marcumar[®] (2010). www.fachinfo.de (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- Fachinformation Pradaxa[®] (2013). www.fachinfo.de (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- Fachinformation Xarelto[®] (2013). www.fachinfo.de (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- FDA – Food and Drugs Agency (2011). FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC): http://www.fda.gov/search?q=rivaroxaban&filter=0&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&sort=date%253AD%253AL%253Ad1&site=FDAgov-Section-Drugs&requiredfields=-archive%3AYes&client=FDAgov (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- Filion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, Teare GF, Ravani P, Ernst P, Dormuth CR (2014). Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut* 63 (4): 552-558.
- Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS (2010). The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 150 (3): 573-581.

- Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Götze O, Höhne W, Kist M, Koletzko S, Labenz J, Layer P, Miehle S, Morgner A, Peitz U, Preiss JC, Prinz C, Rosien U, Schmidt WE, Schwarzer A, Suerbaum S, Timmer A, Treiber G, Vieth M (2009a). S3-Leitlinie "Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit". *Z Gastroenterol* 47 (1): 68-102.
- Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Kist M, Koletzko S (2009b). Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease. *Dtsch Arztebl Int* 106 (49): 801-808.
- 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):113-119.
- Florentin M, Elisaf MS (2012). Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: A new challenge. *World J Nephrol* 1 (6): 151-154.
- Forgacs I, Loganayagam A (2008). Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 336(7634): 2-3.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367 (12): 1087-1097.
- Freedberg DE, Abrams JA (2013). Clostridium difficile infection in the community: are proton pump inhibitors to blame? *World J Gastroenterol* 19 (40): 6710-6713.
- Fricke U, Schwabe U (2013). Neue Arzneimittel 2012. In: Schwabe U, Paffrath, D (2013). *Arzneiverordnungs-Report*. Heidelberg: Springer, 47-120.
- Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, Turan TN, Wood KA (2012). American Heart Association Stroke Council; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Peripheral Vascular Disease. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 43 (12): 3442-3453.
- GBE-Bund – Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2014). Bevölkerung im Jahresdurchschnitt. Gestaltbare Tabelle mit den Gliederungsmerkmalen: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität vom 24.04.2014. http://www.gbe-bund.de/owa921-install/servlet/owa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=40878139&nummer=131&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=17354729 (letzter Zugriff: 24.04.2014).

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fingolimod. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/15/> (letzter Zugriff: 31.03.2014).
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013a). Pressemitteilung Nr. 18/2013. Bestandsmarktaufwurf der Gliptine gesetzeskonform – LSG bestätigt auch im Hauptsacheverfahren Rechtsauffassung des G-BA. http://www.g-ba.de/downloads/34-215-489/18-2013-05-15_LSG-Novartis-Hauptsache.pdf (letzter Zugriff: 10.04.2014).
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013b). Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-332/AM-RL-IV-Therapie_2013-06-20.pdf (letzter Zugriff: 07.05.2013).
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar, zuletzt geändert am 20. Februar 2014, veröffentlicht BANz AT 04.04.2014 B1, in Kraft getreten am 5. April 2014. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-858/AM-RL_2014-02-20_iK-2014-04-05.pdf (letzter Zugriff: 10.04.2014).
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teriflunomid. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/81/> (letzter Zugriff: 31.03.2014).
- GKV-Spitzenverband (2013). Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Zuletzt aktualisiert: Juli 2013. http://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2013_q1/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2013_300dpi_2013-07-01.pdf (letzter Zugriff: 08.08.2013).
- Glaeske G, Schickanz C, Janhsen K (2008). GEK-Arzneimittel-Report 2008. St. Augustin: Asgard-Verlag.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367(12): 1098-107.

- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, FlakerG, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L (2011). ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365 (11): 981-992.
- Haag S (2013). Langzeit-Therapie mit Protonenpumpenhemmern: Wirklich unbedenklich?. *Dtsch Med Wochenschr* 138 (45): 2319-2321.
- Häussler B, Thiede M (2008). Die Rolle der Biosimilars im Wettbewerb. Gutachten für Sandoz International. Berlin: IGES.
- Heesen C, Köpke S, Solari A, Geiger F, Kasper J (2013). Patient autonomy in multiple sclerosis – possible goals and assessment strategies. *J Neurol Sci* 15; 331 (1-2): 2-9.
- Heesen C, Solari A, Giordano A, Kasper J, Köpke S (2011). Decisions on multiple sclerosis immunotherapy: new treatment complexities urge patient engagement. *J Neurol Sci* 306 (1-2): 192-197.
- Henze T, Rieckmann P, Toyka KV, Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society (2006). Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 56 (2): 78-105.
- Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER (2009). Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 301 (20): 2120-2128.
- Hoffritz J (2011). 256 Menschen weltweit sterben nach der Behandlung mit Pradaxa. <http://www.zeit.de/wissen/gesundheit/2011-11/blutverduenner-boehringer>. Die Zeit vom 11.11.11 (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- Hvid-Jensen F, Nielsen RB, Pedersen L, Funch-Jensen P, Drewes AM, Larsen FB, Thomsen RW (2013). Lifestyle factors among proton pump inhibitor users and nonusers: a cross-sectional study in a population-based setting. *Clin Epidemiol* 5: 493-9.
- IMS (Institut für medizinische Statistik) Health (2013). Der pharmazeutische Markt 2012. Frankfurt a. M.: Eigenverlag.
- IMS (Institut für medizinische Statistik) Health (2014). Der pharmazeutische Markt 2013. Frankfurt a. M.: Eigenverlag.

- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012a). Kosten und Nutzen in der Medizin. Die Analyse von „Effizienzgrenzen“: Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapiere/kosten_nutzen_bewertung/kosten_und_nutzen_in_der_medizin.3024.html#Analyse_der_Effizienzgrenze (letzter Zugriff: 21.08.2013).
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012b). Apixaban – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12_20_apixaban_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3262.html (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- Johnell K, Fastbom J (2008). Concomitant use of gastroprotective drugs among elderly NSAID/COX-2 selective inhibitor users: a nationwide register-based study. *Clin Drug Investig* 28 (11): 687-695.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2006). Wirkstoff aktuell. Quetiapin (Seroquel®). Ausgabe 05/2006.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2007). Wirkstoff aktuell. Pregabalin (Lyrica®). Ausgabe 02/2007.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2010). Wirkstoff aktuell: Aripiprazol (Abilify®) Ausgabe 03/2010.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES et al. (2008). Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 358: 1431-1443.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF (2013). Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 108 (3): 308-328
- Kessler DA, Rose JL, Temple RJ, Schapiro R, Griffin JP (1994). Therapeutic-class wars – drug promotion in a competitive marketplace. *N Engl J Med* 331 (20): 1350-1353.
- Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT (2012). Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 344: e372.
- Kinderzentrum München (2014). Entwicklung eines Schulungsprogramms für Kinder und Jugendliche mit Multipler Sklerose und deren Eltern – Strategien zur Förderung des Selbstmanagements und Übergang zum Erwachsenenalter (Transition). <http://www.kinderzentrum-muenchen.de/index.php?id=104&L=2%27> (letzter Zugriff: 18.02.2014).

- Kremenchtzky M, Kinkel P (2010). The Efficacy of Interferon Beta in Delaying Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 12: 42-50.
- KVNO (2014). Patentgeschützte Analogpräparate. Me-too-Liste der KV Nordrhein. Stand 01.04.2014. http://www.kvno.de/downloads/verordnungen/me_too2013.pdf (letzter Zugriff: 12.04.2014).
- Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM (2009). Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 104 (3): 728-738.
- 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.
- Lieb K, Brandtönies S (2010). Eine Befragung niedergelassener Fachärzte zum Umgang mit Pharmavertretern. *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): 1209-1223.
- Limmroth V, Eichhorst B, Limmroth C, Hartung HP (2014). Alemtuzumab – Neue Optionen in der Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose. *Arzneimitteltherapie* 32: 56-62.
- Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P (2013). Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol* 48 (5): 515-522.
- Manfredini R, De Giorgio R, Smolensky MH, Boari B, Salmi R, Fabbri D, Contato E, Serra M, Barbara G, Stanghellini V, Corinaldesi R, Gallerani M (2010). Seasonal pattern of peptic ulcer hospitalizations: analysis of the hospital discharge data of the Emilia-Romagna region of Italy. *BMC Gastroenterol* 10: 37.
- Marriott JJ, O'Connor PW (2010). Lessons learned from long-term multiple sclerosis treatment trials. *Mult Scler* 16 (9): 1028-1030.
- 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): 1036-1045.

- McColl KEL, Gillen D (2009). Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology* 137 (1): 20-22.
- Medscape Pharmacists (2013). FDA Declines Approval for Alemtuzumab (Lemtrada) in MS. <http://www.medscape.com/viewarticle/818420> (letzter Zugriff: 10.02. 2014).
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag B; REGARD study group (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): 903-914.
- Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T (2014). Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 14: 58.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2012a). Atrial fibrillation (stroke prevention) – rivaroxaban (TA256). <http://guidance.nice.org.uk/TA256/Guidance/pdf/English> (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2012b). Atrial fibrillation – dabigatranetexilate (TA249). <http://guidance.nice.org.uk/TA249/Guidance/pdf/English> (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2013). TA275 Stroke and systemic embolism (prevention, non-valvular atrial fibrillation) – apixaban: guidance. <http://guidance.nice.org.uk/TA275/Guidance/pdf/English> (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T; BEYOND Study Group, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Cook S, Goodin D, Hartung HP, 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): 889-897.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM (2011). ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365 (10): 883-891.
- Patti F (2010). Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. *Patient Prefer Adherence* 4: 1-9.

- Pham CQD, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS (2006). Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother* 40 (7-8): 1261-1266.
- Piezzi V, Kullak-Ublick GA, Glisenti P (2014). 78-jährige Patientin mit Unwohlsein, Schwindel, Apraxie und Krampfanfall unter Protonenpumpeninhibitorthherapie. *Internist* 55 (2): 199-205.
- Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP (2008). Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol* 59: 131-135.
- Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I (2006). The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 13 (7): 700-722.
- Rantanen TK, Sihvo EIT, Räsänen J V, Salo JA (2007). Gastroesophageal reflux disease as a cause of death is increasing: analysis of fatal cases after medical and surgical treatment. *Am J Gastroenterol* 102 (2): 246-253.
- Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P (2009). Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 137 (1): 80-87, 87.e1.
- Runia TF, Jafari N, Hintzen RQ (2013). Application of the 2010 revised criteria for the diagnosis of multiple sclerosis to patients with clinically isolated syndromes. *Eur J Neurol* 20 (12): 1510-1516.
- Sarkar M, Hennessy S, Yang Y-X (2008). Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 149 (6): 391-398.
- Schimrigk S, Brune N, Hellwig K, Lukas C, Bellenberg B, Rieks M, Hoffmann V, Pöhlau D, Przuntek H (2006). Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol* 13 (6): 604-610.
- Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF, Kreis J, Kaiser T, Becker T, Weinmann S (2011). A systematic review on duloxetine and venlafaxin in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand* 123: 247-265.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (1994). *Arzneiverordnungs-Report 1994*. Stuttgart, Jena: Fischer.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2013). *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schweckendieck W (1959). Heilung von Psoriasis vulgaris. *Med Monatsschr* 13: 103-104.

- Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, Mitchell LB, Verma A, Nattel S (2012). Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 28(2): 125-136.
- Spiegel ONLINE (2013). Unerwünschte Nebenwirkungen: Bayer-Blutverdünner Xarelto unter Verdacht. <http://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/bayer-blutverduenner-xarelto-unter-verdacht-a-921048.html> vom 08.09.2013 (letzter Zugriff: 15.02.2014).
- Superceanu B, Veldhuyzen van Zanten S, Skedgel C, Shepherd M, Sketris I (2010). The rate of prescribing gastrointestinal prophylaxis with either a proton pump inhibitor or an H2-receptor antagonist in Nova Scotia seniors starting nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Can J Gastroenterol* 24 (8): 481-488.
- Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, Alasmari FA, Garbati MA, AlGhamdi M, Khan AR, Al Tannir M, Erwin PJ, Ibrahim T, Allehibi A, Baddour LM, Sutton AJ (2012). Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 7 (12): e50836.
- Turner AP, Williams RM, Sloan AP, Haselkorn JK (2009): Injection anxiety remains a long-term barrier to medication adherence in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol* 54 (1): 116-121.
- Uchino K, Hernandez AV (2012). Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 172(5): 397-402.
- Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benamor M, Bauer D, Truffinet P, Church M, Miller AE, Wolinsky JS, Freedman MS, O'Connor P; for the TENERE Trial Group (2013). Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: arandomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* October 14. [Epub ahead of print]. doi: 10.1177/1352458513507821.
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Lowe JE, Page RL, Slotwiner DJ, Stevenson WG, Tracy CM (2011). 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 57 (11): 1330-1337.
- White HD, Gruber M, Feyz J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW (2007). Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 167 (3): 239-245.

- Wild F (2013). Arzneimittelversorgung bei Multipler Sklerose – Evaluation des Arzneimittelverbrauchs bei der Privaten Krankenversicherung. *Nervenarzt* 84 (2): 202-208.
- Windeler J (2007). Was ist Nutzen? 8. Jahrestagung des DNEbM 2007, Berlin. <http://www.ebm-netzwerk.de/netzwerkarbeit/jahrestagungen/pdf/windeler.pdf> (letzter Zugriff: 04.08.2013).
- Windt R (2010). Multiple Sklerose. In: Glaeske G, Schickanz C (Hrsg.). BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010. St. Augustin: Asgard.
- Windt R (2012). Multiple Sklerose – Was gibt es Neues? In: Glaeske G, Schickanz C (Hrsg.). BARMER GEK Arzneimittelreport 2012. Siegburg: Asgard.
- Windt R, Boeschen D, Glaeske G (2013). Innovationsreport 2013. Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln – Eine Analyse von Evidenz und Effizienz. Bremen: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik.
- You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylek EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning WJ, Halperin JL, Lip GY (2012). American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141 (2 Suppl): e531S-575S.
- Zettl UK (2008). Multiple Sklerose - State of the Art. *psychoneuro* 34 (3): 119-121.

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 Grundsatzzfragen, zuletzt bei der BARMER Ersatzkasse.

Seit Dezember 1999 Professor für Arzneimittelversorgungsforschung im Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen und 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). 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 und seit 2010 Hauptgeschäftsführer des Deutschen Netzwerkes Versorgungsforschung (DNVF). Mitglied in diversen medizinischen und epidemiologischen Fachgesellschaften. Ab 2009 vom österreichischen Bundesminister für Gesundheit berufenes Mitglied der Kommission für rationale Arzneimitteltherapie. Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der DAK und BKK24.

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

Dr. Christel Schick Tanz, MPH

*1960

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

Von 11/2002 bis 3/2004 wissenschaftliche Mitarbeiterin im Bremer Institut für Präven-tionsforschung und Sozialpolitik (BIPS) in der Abteilung für Sozialmedizin und Arznei-mittelenpidemiologie. 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 Versorgungsfor-schung der Universität Bremen.

Dipl. Soz. Friederike Höfel

*1964

Studium der Anglistik, Kunst und Philosophie in Berlin und Bremen. Ausbildung zur Wirtschaftsassistentin, Schwerpunkt Fremdsprachen in Bremen. Studium der Sozi-ologie an der Universität Bremen. Seit März 2005 Mitarbeiterin im Zentrum für Sozialpo-litik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsfor-schung 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“.

Claudia Kretschmer

*1981

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

PD Dr. med. Guido Schmiemann, MPH

*1970

Studium der Humanmedizin in Göttingen 1991 bis 1998, Promotion 1999. 2004 Master Public Health (FH Oldenburg – Emden). Seit 2005 Facharzt für Allgemeinmedizin und seit 2006 Tätigkeit in einer hausärztlichen Gemeinschaftspraxis in Verden. Zwischen 2006 und 2011 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Allgemeinmedizin, Medizinische Hochschule Hannover. Seit 2011 am Institut für Public Health und Pflegeforschung (IPP), Universität Bremen und dort stellvertretender Leiter der Abteilung Versorgungsforschung. Sprecher der Sektion Qualitätsförderung und Mitglied der ständigen Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Forschungsinteressen: Polypharmakotherapie und hausärztliche Leitlinien. 2014 Erlangung der Venia Legendi für das Fach „Allgemeinmedizin“.

Daniela Stahn

*1972

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

Dr. 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.

Merve Yildirim

*1991

Studium der Digitalen Medien an der Universität Bremen. Seit Mai 2013 studentische Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

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

- Band 1: Grobe, T.G., Dörning, H., Schwartz, F.W.: BARMER GEK Arztreport.
ISBN 978-3-537-44101-0 Euro 14,90
- Band 2: Glaeske, G., Schick Tanz, C.: BARMER GEK Arzneimittel-Report 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.
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.
ISBN 978-3-537-44104-1 Euro 14,90
- Band 5: Rothgang, H., Iwansky, S., Müller, R., Sauer, S., Unger, R.: BARMER GEK
Pflegerreport 2010.
ISBN 978-3-537-44105-8 Euro 14,90
- Band 6: Grobe, T.G., Dörning, H., Schwartz, F.W.: BARMER GEK Arztreport 2011.
ISBN 978-3-537-44106-5 Euro 14,90
- Band 7: Schäfer, T., Schneider, A., Mieth, I.: BARMER GEK Zahnreport 2011.
ISBN 978-3-537-44107-2 Euro 14,90
- Band 8: Glaeske, G., Schick Tanz, C.: BARMER GEK Arzneimittelreport 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.
ISBN 978-3-537-44109-6 Euro 14,90
- Band 10: Kemper, C., Sauer, K., Glaeske, G.: BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelre-
port 2011.
ISBN 978-3-537-44110-2 Euro 14,90

- Band 11: Rothgang, H., Iwansky, S., Müller, R., Sauer, S., Unger, R.: BARMER GEK Pflegereport 2011.
ISBN 978-3-537-44111-9 Euro 14,90
- Band 12: Grobe, T.G., Dörning, H., Schwartz, F.W.: BARMER GEK Arztreport 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.
ISBN 978-3-943-74478-1 Euro 14,90
- Band 14: Glaeske, G., Schicktanz, C.: BARMER GEK Arzneimittelreport 2012.
ISBN 978-3-943-74479-8 Euro 14,90
- Band 15: Bitzer, E.M., Grobe, T.G., Neusser, S., Lorenz, C.: BARMER GEK Report Krankenhaus 2012.
ISBN 978-3-943-74480-4 Euro 14,90
- Band 16: Kemper, C., Sauer, K., Glaeske, G. : BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2012.
ISBN 978-3-943-74481-1 Euro 14,90
- Band 17: Rothgang, H., Müller, R., Unger, R., Weiß, C., Wolter, A.: BARMER GEK Pflegereport 2012.
ISBN 978-3-943-74482-8 Euro 14,90
- Band 18: Grobe, T.G., Bitzer, E.M., Schwartz, F.W.: BARMER GEK Arztreport 2013.
ISBN 978-3-943-74483-5 Euro 14,90
- Band 19: Schäfer, T., Schneider, A., Hussein, R., Bitzer, E.M.: BARMER GEK Zahnreport 2013.
ISBN 978-3-943-74484-2 Euro 14,90
- Band 20: Glaeske, G., Schicktanz, C.: BARMER GEK Arzneimittelreport 2013.
ISBN 978-3-943-74485-9 Euro 14,90
- Band 21: Bitzer, E.M., Grobe, T.G., Neusser, S., Lorenz, C.: BARMER GEK Report Krankenhaus 2013.
ISBN 978-3-943-74486-6 Euro 14,90

- Band 22: Sauer, K., Kemper, C., Schulze, J., Glaeske, G. : BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2013.
ISBN 978-3-943-74487-3 Euro 14,90
- Band 23: Rothgang, H., Müller, R., Unger, R.: BARMER GEK Pflegereport 2013.
ISBN 978-3-943-74488-0 Euro 14,90
- Band 24: Grobe, T. G., Heller, G., Szecsenyi, J.: BARMER GEK Arztreport 2014.
ISBN 978-3-943-74489-7 Euro 14,90
- Band 25: Rädcl, M., Hartmann, A., Bohm, S., Walter, M.: BARMER GEK Zahnreport 2014.
ISBN 978-3-943-74490-3 Euro 14,90