

Gerd Glaeske
Christel Schicktanz

mit Beiträgen von Christian Bachmann, Stanislava Dicheva, Anna Hinrichs,
Falk Hoffmann, Guido Schmiemann, Jana Schulze und Roland Windt

unter Mitarbeit von Michaela Dollhopf, Angela Fritsch, Friederike Höfel,
Tim Jacobs, Claudia Kretschmer und Daniela Stahn

BARMER GEK Arzneimittelreport

2013

Auswertungsergebnisse der
BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2011 bis 2012

Juni 2013

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 20

BARMER GEK Arzneimittelreport 2013

- 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
gglaeske@zes.uni-bremen.de
- Verlag: Asgard Verlagsservice GmbH, Schützenstraße 4,
53721 Siegburg
- ISBN: 978-3-943-74485-9

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

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	5
Danksagung	7
1 Perspektiven der Versorgungsforschung	9
1.1 Begriffsbestimmung	9
1.2 Aktuelle Themenfelder der Versorgungsforschung	12
1.3 Aufgaben der Versorgungsforschung	13
1.4 Methoden der Versorgungsforschung	15
1.5 Qualifikationen und Anforderungen in der wissenschaftlichen Disziplin „Versorgungsforschung“	16
1.6 Zusammenfassung	18
2 Ergebnisse der Arzneimittelanalysen	23
2.1 Methodik	23
2.2 Erstmals sinken die Ausgaben	27
2.2.1 Und was wird verordnet?	56
2.2.2 Fazit	72
3 Spezielle Analysen zu einzelnen Indikationsgebieten	74
3.1 Polypharmazie und kardiovaskuläre Wirkstoffgruppen bei Älteren – eine Einsatzmöglichkeit der Polypill?	74
3.2 Angina Pectoris – Daten zur Prävalenz und zur Versorgung	90
3.3 Thrombozytenaggregationshemmer	106
3.4 Der Einsatz von Benzodiazepinen bei Menschen mit einer Demenzerkrankung	132
3.5 Therapie der Rheumatoiden Arthritis	142
3.6 Ambulante Verordnungen von Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen	157
4 Tabellenverzeichnis	176
5 Abbildungsverzeichnis	179
6 Anhang	181
7 Literaturverzeichnis	198

Vorwort

Seit Jahren greift der BARMER GEK Arzneimittelreport neue Themen auf und schreibt andere fort. Auch in diesem Jahr liefert der Report den bewährten Mix aus routinemäßigen Analysen der Arzneimitteldaten 2012 und vielen Spezialauswertungen.

Ein Megatrend im Gesundheitswesen heißt „Multimorbidität“ – die Zahl der Mehrfacherkrankten nimmt mit fortschreitender Alterung unserer Gesellschaft kontinuierlich zu. Folgeerscheinung ist die sogenannte „Polypharmazie“. Wer im Alter an mehreren chronischen Krankheiten leidet, der braucht meist auch mehrere Medikamente. Den wachsenden Stellenwert der Polypharmazie reflektiert auch unsere Studie: Ein Drittel der über 65-jährigen BARMER GEK Versicherten nimmt täglich fünf und mehr Wirkstoffe zu sich. Mit diesem Befund wird das Risikopotential deutlich, denn mit jedem zusätzlichen Medikament sinken Effizienz und Therapietreue, werden unerwünschte Neben- und Wechselwirkungen wahrscheinlicher.

Die BARMER GEK Versorgungsforschung setzt weiter auf Themenkontinuität und Vertiefung. Bereits vor zwei Jahren machte der Arzneimittelreport darauf aufmerksam, dass in Deutschland zu viele starke Schlafmittel mit zusätzlichem Suchtpotential verordnet werden – insbesondere an Suchtkranke. Nun gehen die Autoren dem Verdacht nach, dass diese sogenannten Benzodiazepine das Risiko erhöhen, an Demenz zu erkranken.

Ein weiterer Themenkomplex ist die Diagnostik und Therapie von Kindern mit ADHS (siehe BARMER GEK Arztreport 2013). Der BARMER GEK Arzneimittelreport zeigt auf, dass Kinder mit ADHS-Diagnose nicht nur viel Methylphenidat, sondern allzu häufig Antipsychotika verordnet bekommen.

Unser Dank gilt dem ZeS-Team um Herrn Prof. Dr. Gerd Glaeske für die Vielzahl aufschlussreicher Versorgungsanalysen. Den Leserinnen und Lesern wünschen wir eine anregende Lektüre.

Dr. Christoph Straub
Vorstandsvorsitzender
der BARMER GEK

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

Danksagung

Der nun vorgelegte Arzneimittelreport erscheint zum vierten Mal in der BARMER GEK Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse auf der Basis von Daten für insgesamt knapp über 9,1 Mio. Menschen, die während des Jahres 2012 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 Dollhopf, Frau Fritsch, Frau Hinrichs, Frau Höfel, Frau Kretschmer, Frau Schulze, Frau Stahn sowie Herrn Hemmer, Herrn Dr. Hoffmann, Herrn Jacobs und Herrn Dr. Windt für die Mitarbeit an verschiedenen Stellen danken. Als externe Experten haben Herr Dr. med. Bachmann und 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 Schicktanz

1 Perspektiven der Versorgungsforschung

Die BARMER GEK führt seit vielen Jahren Projekte und Analysen im Rahmen der Versorgungsforschung durch. Sie hat sich damit als eine der Krankenkassen in diesem Bereich etabliert, die über diese Forschung den Erkenntnisgewinn über die Versorgungsrealität erhöhen und sie für neue Konzepte in der patientenorientierten Behandlungsqualität nutzen möchte. Noch immer sind in der Versorgungsforschung allerdings einige Problembereiche erkennbar, die gelöst werden müssten: Dabei geht es nicht nur um die methodischen Anforderungen, die vom Deutschen Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF) in einer ganzen Reihe von Memoranden als Grundlage beschrieben worden sind, sondern auch um die Finanzierung und die Datenzugänge zum Aufbau einer kontinuierlichen Forschung, die dazu beitragen soll, Unter-, Über- und Fehlversorgung der Patientinnen und Patienten zu verringern. Dieser gesamte Themenkomplex soll im Folgenden dargestellt werden.

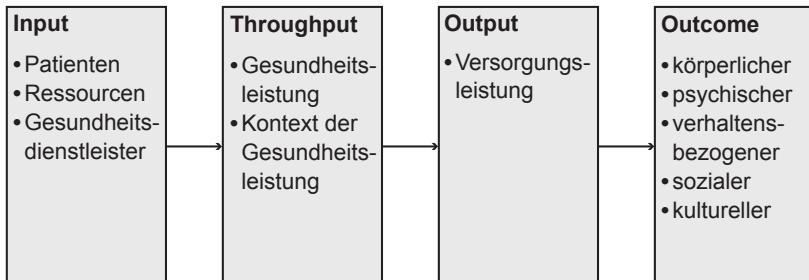
1.1 Begriffsbestimmung

Die Versorgungsforschung ist eine wichtige Ergänzung der klinischen Forschung, sie kann diese aber nicht ersetzen. Gute Versorgung ist immer evidenzbasiert, insofern prüft Versorgungsforschung die Übertragung der Erkenntnisse der evidenzbasierten Medizin im Alltag der Medizin vor allem unter dem Aspekt der Patientenorientierung und der Unter-, Über- und Fehlversorgung (Glaeske et al., 2009; Ernstmann, 2011).

Bei der Einführung von neuen medizinischen Methoden, Behandlungsstrategien oder Strukturen fehlt oftmals die Evidenz zum Nutzen bzw. zum Zusatznutzen solcher neuer Maßnahmen. Deshalb empfehlen Chalkidou et al. (2008), dass Entscheidungen zur Bewertung und zur Finanzierung von neuen Technologien im Gesundheitswesen in einen breiteren Kontext der Forschungspolitik eingegliedert werden sollten. In diesem Zusammenhang gewinnt auch die Versorgungsforschung an Bedeutung.

Im Koalitionsvertrag der CDU/CSU/FDP-Regierung wird sie explizit unter dem Titel „Mehr Forschung in der Versorgung“ erwähnt: „Die Gesundheitsforschung trägt dazu bei, mit Innovationen die Lebensqualität von Menschen aller Lebenslagen zu erhöhen und gleichzeitig die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems zu sichern. Erkenntnisse über das Versorgungsgeschehen unter Alltagsbedingungen sind dabei besonders wichtig, damit die Qualität und Effizienz der Gesundheitsversorgung bei begrenzten Ressourcen weiter steigt. Daher werden wir die Versorgungsforschung systematisch ausbauen.“ (Koalitionsvertrag 2009, S. 93). Nach Pfaff ist Versorgungsforschung „eine grundlagen- und problemorientierte fachübergreifende Forschung, welche die Kranken- und Gesundheitsversorgung [in den Krankenhäusern, Arztpraxen und sonstigen Gesundheitseinrichtungen] in ihren Rahmenbedingungen [(real life)] beschreibt, kausal erklärt und aufbauend darauf Versorgungskonzepte entwickelt, deren Umsetzung begleitend erforscht und/oder unter Alltagsbedingungen evaluiert.“ (Pfaff, 2005, S. 13). Im Fokus der Versorgungsforschung stehen daher der Bedarf, die Qualität (Prozess-, Ergebnis-) und die Verbesserung der im Alltag des Systems erbrachten Versorgung (Donner-Banzhoff et al., 2007). Versorgungsforschung evaluiert und fördert somit den Innovationstransfer aus klinischen Studien (efficacy) in die klinische Praxis (effectiveness) (Schrappe & Scriba, 2006). Das Throughput-Modell nach Pfaff stellt die Abläufe in der Versorgungsforschung schematisch folgendermaßen dar:

Abbildung 1.1 Throughput-Modell



Quelle: nach Pfaff et al., 2011a

Der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (früher Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen) hat in seinen Gutachten aus den Jahren 1995, 1997, 2001, 2007 und zuletzt im Jahre 2009 (Ziffer 1219) eine Aktivierung der defizitären Versorgungsforschung in Deutschland angemahnt. Dieser Mahnung hat sich der außerordentliche Deutsche Ärztetag im Februar 2003 angeschlossen. Im Jahr 2005 beschloss der Deutsche Ärztetag ein eigenes Förderprogramm für Versorgungsforschung, das gezielt Themenbereiche benennt, in denen aktuell Forschungsdefizite bestehen.

Hinsichtlich der Gesundheits- und Krankenversorgung sowie deren Rahmenbedingungen ergeben sich folgende Aufgaben:

- Beschreibung und Analyse der Versorgungssituation,
- hierauf aufbauend Entwicklung von Versorgungskonzepten,
- wissenschaftliche Begleitung der Umsetzung (Implementierung) neuer Versorgungskonzepte,
- Evaluierung neuer und alter Versorgungskonzepte unter realen Bedingungen („medizinischer Alltag“) auf der Ebene der Gesamtbevölkerung oder definierter relevanter Populationen.

Versorgungsforschung kann in diesem Zusammenhang unterschiedliche Blickrichtungen einnehmen und die Versorgung z. B. aus Sicht

- der Nutzerinnen und Nutzer,
- der Anbieter (Ärzte, Apotheker, Krankenhäuser, pharmazeutische Hersteller etc.),
- der Organisatoren gesetzliche Kranken- oder Pflegekassen (GKV, GPV) oder private Kranken- und Pflegeversicherung (PKV, PPV) oder
- der Politik und/oder

- aus Sicht der Gesundheitsökonomie

analysieren.

1.2 Aktuelle Themenfelder der Versorgungsforschung

Zu den derzeit vordringlich bearbeiteten und zu bearbeitenden Fragestellungen und Themenbereichen der Versorgungsforschung gehören:

- Analysen auf der Ebene des Gesundheitssystems und der Organisationsforschung
- Nutzenmessung diagnostischer, therapeutischer, rehabilitativer und präventiver Maßnahmen
- Fragen des Zugangs und der Inanspruchnahme aus Sicht der Nutzerinnen und Nutzer
- Leistungsmessung und Leistungsbewertung im Gesundheitswesen einschließlich der Frage der Effizienz (Benchmarking Kosten-Nutzen-Verhältnis, Outcomeindikatoren bei Langzeitbeobachtungen etc.)
- Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement
- Innovationen in der Versorgung
- Patientensouveränität, Patientenrechte, Patienteninformation (informed consent, Partizipation bei der Wahl der diagnostischen und therapeutischen Strategie und der Definition des Behandlungsziels, sowohl aus Sicht der Akteure wie aus Sicht der Nutzerinnen und Nutzer).

Versorgungsforschung ist nicht an spezifische Versorgungssektoren oder -schwerpunkte gebunden. Häufig ist gerade die transsektorale Betrachtung von Behandlungsabläufen erforderlich. Diese steht in Deutschland noch immer noch viel zu wenig im Mittelpunkt, die sektorale (ambulant, stationär, rehabilitativ) Betrachtung der Versorgung ist zumeist

vorherrschend. Die Konsequenz aus solchen sektororientierten Versorgungsformen sind aber häufig Ineffizienzen und Belastungen für die Patientinnen und Patienten, die z. B. durch defizitäre Kooperation und Kommunikation zwischen den verschiedenen Sektoren zustande kommen (Schnittstellenprobleme). Aus den Ergebnissen der Versorgungsforschung können solche Defizite aufgedeckt und, wenn es erforderlich erscheint, Vorschläge für optimierte Abläufe abgeleitet werden. Die Inanspruchnahme innerhalb eines Systems ist nachgewiesenermaßen vom sozialökonomischen Status der Versicherten abhängig, Angehörige der mittleren und oberen Schichten haben häufig einen besseren Zugang zu den Angeboten des Gesundheitssystems und besitzen größere Gesundheitschancen als Versicherte aus den unteren sozialen Schichten oder Angehörige vulnerabler Gruppen (Migrantinnen und Migranten, Obdachlose, arme ältere Menschen usw.).

1.3 Aufgaben der Versorgungsforschung

Es ist Aufgabe der Versorgungsforschung, den Zusammenhang zwischen erreichten Therapieergebnissen und den eingesetzten Ressourcen zu analysieren und daraus Aussagen über die Effektivität und Effizienz sowie über Verteilungs- und Zugangsgerechtigkeit abzuleiten (Pfaff et al., 2011b). Analysiert wird die Beziehung zwischen Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität und deren Folgen, z. B. bezüglich der Honorierungs- oder Entgeltsysteme oder der Bedarfsplanung und -steuerung auf Unter-, Über- und Fehlversorgung. Der Einfluss neuer Kooperations- oder Professionskonzepte („Professionenmix“ und Delegationsverfahren bei der Behandlung, z. B. mit Blick auf die Pflege- oder Heilmittelberufe) werden untersucht.

In vielen Fällen haben Ergebnisse und der Erkenntnisgewinn aus der Versorgungsforschung direkte oder indirekte Auswirkungen auf die Versorgung der Bevölkerung:

- Sie können bei erkannten Defiziten in der Qualität und Organisation der medizinischen Versorgung Optimierungsprozesse anregen und die Evidenzbasis für deren Ausgestaltung liefern (z. B. Über- und Fehlversorgung in der Antibiotikatherapie für Kinder oder in der Anwendung von Neuroleptika bei Menschen mit Demenz abbauen, Unterversorgung in der Sekundärprophylaxe von Frauen nach Herzinfarkt oder in der Therapie mit inhalierbaren Corticosteroiden bei Patientinnen und Patienten mit Asthma ausgleichen).
- Sie können zur Definition von Anreizen für eine verbesserte Versorgung führen, die z. B. im Rahmen selektiver Verträge, Konzepten der integrierten Versorgung oder Medizinischen Versorgungszentren eingesetzt werden (z. B. in einer besser abgestimmten Versorgung von Menschen mit psychischen Erkrankungen).
- Sie können Anforderungen für bessere Produkte oder Verfahren, für Produkt- und Verfahrensalternativen oder Vorschläge für neue Behandlungswege aufzeigen, und dadurch der klinischen Forschung neue Impulse geben.
- Sie können Bewertungen von Behandlungsabläufen innerhalb der einzelnen Sektoren und unter gemeinsamer Betrachtung aller Sektoren ermöglichen, um Optimierungsprozesse einzuleiten.
- Sie können Hinweise dafür liefern, welche Leistungen z. B. aus dem stationären Bereich in den ambulanten verlagert werden können und gleichzeitig Parameter zum Monitoring der Qualität aufzeigen (z. B. im Hinblick auf stationär oder ambulant durchzuführende Operationen).
- Sie können helfen, die ökonomischen Konsequenzen unterschiedlicher medizinischer Versorgungsstrategien abzubilden und damit effizienzoptimierend wirken.

Insgesamt fördert eine aktive Versorgungsforschung eine Evaluationskultur, die im deutschen Gesundheitswesen noch immer wenig entwickelt ist. Insbesondere in Bereichen, in denen eine Evaluation nicht gesetzlich

vorgeschrieben ist, die aber wegen ihrer Versorgungsrelevanz und/oder neuer Organisations- und Anreizstrukturen dringend im Bezug auf die Prozess- und Ergebnisqualität einer Begleitforschung bedürften, sollten angemessene Evaluationsstrategien in Zukunft obligat werden. Versorgungsforschung kann daneben auch aus eigener Initiative weitere und speziellere Studien in Gang setzen, die mit geeigneten Studiendesigns ganz bestimmte Fragestellungen und Hypothesen deskriptiv oder konfirmatorisch prüfen.

1.4 Methoden der Versorgungsforschung

Die Versorgungsforschung bedarf keiner neuen und schon gar keiner eigenen theoretischen oder methodischen Grundlagen (Glaeske et al., 2009). Versorgungsforschung definiert sich über ihre Fragestellungen. Ihre Aufgabe ist es, den Forschungsbedarf zu identifizieren, zu priorisieren und geeignete Studiendesigns zur Beantwortung der Fragen anzuwenden. Eigens erhobene Primärdaten und/oder bereits vorhandene Daten (Sekundärdaten, Registerdaten usw.) werden mit einer angemessenen Methodik ausgewertet. Die Auswahl der Methodik ist dabei abhängig von den Fragestellungen, vom Studiendesign, den verfügbaren Daten und einer Vielzahl weiterer Randbedingungen (Zeitraumen, Zugänglichkeit der Datenquellen, Akzeptanz bei den Teilnehmern und betroffenen Akteuren im Versorgungssystem, Verfügbarkeit von Förderung, datenschutzrechtliche und gesetzliche Rahmenbedingungen etc.).

Das Methodenspektrum der Versorgungsforschung ist sehr breit und umfasst Methoden der klinischen Epidemiologie, der deskriptiven und analytischen Versorgungsepidemiologie, der Sozialwissenschaften, der Psychologie und der Ökonomie. Neben quantitativen Forschungsmethoden sind wesentlich auch qualitative Ansätze relevant. Wie schon erwähnt, bedarf es keiner spezifischen Forschungsmethodik in der Versorgungsforschung. Allerdings können spezifische Fragen der Versorgungsforschung Anlass für methodische Weiterentwicklungen sein (z. B. im Rahmen der qualitativen Forschung).

Studien zur Evaluation neuer Versorgungskonzepte in der gesetzlichen Krankenversicherung sind zudem im Hinblick auf die Finanzierung abzusichern. Da die Ergebnisse für die Weiterentwicklung der GKV von besonderer Wichtigkeit sind, sollte den Kassen gesetzlich die Möglichkeit eingeräumt werden, solche Studien mit einem festen prozentualen Anteil der Leistungsausgaben zu finanzieren (z. B. mit 1 Promille pro Jahr oder, damit auch andere Institutionen neben der GKV wie die PKV, die Rentenversicherungsträger u. a. einen Beitrag zur Finanzierung leisten, 1 Cent pro Verordnung oder Leistungsbescheinigung im Gesundheitswesen, ähnlich der Finanzierung des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus/InEK) (Glaeske, 2008; Glaeske et al., 2010a und b; Rebscher, 2013). Solche Studien müssen aber auch Eingang in die Förderung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) finden, die bislang vor allem grundlagen-, aber keine anwendungsorientierte Forschung gefördert hat. Unabhängig von diesen Finanzierungsproblemen hat die BARMER GEK die Relevanz der Versorgungsforschung erkannt und viele Studien zur Versorgung im ambulanten und stationären Bereich gefördert. Sie hat damit die Transparenz mit Blick auf die Effektivität, Wirtschaftlichkeit und Qualität verbessert, die letztlich den Versicherten zugute kommt. Der Gesundheitsfonds sollte auch die Möglichkeit bieten, über Zuweisungen eine solche Forschung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung finanzieren zu können.

1.5 Qualifikationen und Anforderungen in der wissenschaftlichen Disziplin „Versorgungsforschung“

Diese angesprochenen Schwerpunkte (allgemeine Evaluation bis hin zur „Politikfolgenforschung“ und die Etablierung einer „Gegenöffentlichkeit“ gegen die Dominanz des positivistisch und individualistisch orientierten medizinisch-industriellen Komplexes), die sicherlich nicht den gesamten Bereich der Versorgungsforschung darstellen, lassen aber einige der wichtigsten Qualifikationen erkennen, die als unentbehrlich angesehen und in die Lehre integriert werden müssen, wenn die Versorgungsfor-

schung auf Dauer im Wissenschaftsbereich Bestand und Erfolg haben soll. Die Themenstellungen berühren z. B. folgende Schwerpunkte:

- Die Versorgungsforschung wird sich vor allem über eine Allokationsforschung in unserem Gesundheitswesen etablieren können. Es müssen ebenso Fragen nach dem patientenorientierten Nutzen aller geplanten Maßnahmen beantwortet werden wie Fragen der Kosten-Nutzen-Bewertung. In diesem Bereich ist die Versorgungsforschung derzeit besonders gefragt, in allen aktuellen Gesetzesvorhaben (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, Versorgungsstrukturgesetz) geht es um solche Fragestellungen. Der Bezug zu unserem Versorgungssystem sollte in allen Forschungs- und Anwendungsfeldern eine Rolle spielen, daher sind intime Kenntnisse unseres Versorgungssystems und methodische Kompetenz in allen Feldern zu berücksichtigen. Die „richtigen“ Kriterien sollten sich daher immer auch an der Patienten- und Systemorientierung messen lassen. In diesem Zusammenhang sind gesundheitswissenschaftliche, gesundheitspolitische und gesundheitsökonomische Kompetenzen neben einer qualifizierten Kenntnis der methodischen Instrumentarien der Epidemiologie von besonderer Bedeutung, die sich auch im universitären Angebot der Versorgungsforschung wiederfinden sollten.
- In den Bereichen Medizinische Informatik oder im Bereich Medizinische Statistik und Biometrie muss auch die Qualitätssicherung der Daten eine Rolle spielen, die im Rahmen der Versorgungsforschung genutzt werden (insbesondere ein Thema bei der weitverbreiteten Sekundärdatenforschung). Hier gibt es immer wieder „unangenehme“ Überraschungen im Hinblick auf Defizite und Limitationen, die mit Blick auf die Aussagen bewertet werden müssen.
- Hinzu kommen Kompetenzen in der Medizinsoziologie, um Strukturen und Organisationen in unserem Gesundheitssystem auf der Basis soziologischer Theorien erkennen, analysieren und interpretieren und dort, wo es notwendig erscheint, Veränderungen anregen

zu können. So sind z. B. die Theorien von Niklas Luhmann zur Analyse von Organisationen ohne Zweifel auch für die Organisationen im Gesundheitswesen (Krankenhäuser, Krankenkassen usw.) von besonderer Bedeutung. Die Medizinsoziologie ist unerlässlich für die Theorie- und Methodenbildung. Das Gesundheitssystem basiert auf Organisationen, die in ihrer Bedeutung, ihrem Verhinderungswillen und in ihren Förderungsmöglichkeiten erkannt und gekannt werden müssen – die Medizinsoziologie hilft in diesem Bereich sicherlich weiter. Dies ergibt sich auch aus dem von Pfaff, Neugebauer, Schrappe und mir herausgegebenen „Lehrbuch Versorgungsforschung“ (Pfaff et al., 2011a).

1.6 Zusammenfassung

Versorgungsforschung: Wissenschaftliche Disziplin für mehr Patientenorientierung, Allokationsentscheidungen und Politikfolgenforschung

Die Versorgungsforschung hat den Blickwinkel auf unser Gesundheitssystem verändert: Die Patientenorientierung und der Patientennutzen medizinischer Leistungen stehen im Mittelpunkt, die Defizite in der Evaluationskultur sollen ausgeglichen, die Politikfolgenforschung gefördert werden. Es geht in der Versorgungsforschung vor allem um die Transparenz der Qualität medizinischer Leistungen, um deren Nutzen und um Aspekte von Unter-, Über- und Fehlversorgung. Befragungen von Patienten zu spezifischen Krankheiten, zu ihren Bedürfnissen und Präferenzen oder Analysen von Abrechnungsdaten im Gesundheitssystem (Sekundärdatenforschung) bieten ein Bild der alltäglichen Versorgung in unserem Gesundheitssystem. Auf der Basis solcher Erkenntnisse können bestehende Versorgungsstrukturen optimiert oder neue Konzepte, z. B. bevölkerungsbezogene regionale Kooperationen mit qualitätsorientierten Vergütungsstrukturen, mit dem Ziel implementiert und evaluiert werden, die Qualität und Effizienz der Patientenversorgung oder auch die Arbeitsbedingungen

und -zufriedenheit der im Gesundheitswesen Beschäftigten zu verbessern.

Die Versorgungsforschung hat im Übrigen in einigen wenigen Bereichen die gesetzliche Krankenversicherung ganz offiziell erreicht. So wird dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im § 35b des 5. Sozialgesetzbuches im Zusammenhang mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) das Recht eingeräumt, bei Arzneimitteln mit unklarer Nutzenlage vom jeweiligen Hersteller „Versorgungsstudien“ (besser wäre gewesen, Studien der Versorgungsforschung) zu verlangen, die eine nachgewiesene Wirksamkeit (efficacy) bzw. einen vermuteten Zusatznutzen unter realen Behandlungsstrukturen unter Beweis stellen – schließlich ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Zulassungsstudien für Arzneimittel, die unter Bedingungen mit Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt wurden, nicht immer zu erwarten.

Die Umsetzung einer methodisch hochwertigen und „belastbaren“ Versorgungsforschung in unserem Gesundheitssystem ist aber an Voraussetzungen gebunden, die derzeit leider nicht einmal annähernd vorhanden sind. Unabhängig von den Fördermaßnahmen durch BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung), BMG (Bundesministerium für Gesundheit) oder auch die Bundesärztekammer, die ohne Zweifel einen Beitrag zur Etablierung dieser in Deutschland noch jungen Forschungsdisziplin leisten, müssen Rahmenbedingungen geschaffen werden, die einen gesicherten Datenzugang und eine dauerhafte Finanzierung ermöglichen.

So wurde bereits 2004 mit dem § 303a-f im Gesetz zur Modernisierung des Gesundheitswesens (GMG) eine Regelung getroffen, die eine kontinuierliche Nutzung von Sekundärdaten im Gesundheitswesen für Forschungszwecke ermöglichen sollten. Bis heute ist allerdings noch keine wirklich tragfähige Lösung über diese Datennutzung gelungen, zudem fehlen im wissenschaftlichen Beirat dieses gesetzlich verankerten Nutzungskonzeptes Vertreter aus dem wissenschaftlichen Bereich. Die Lö-

sung, den Datensatz des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs als Basis für die im § 303a-f angesprochene Versorgungsforschung anzubieten, ist im Übrigen unzureichend: Vorhanden sind zwar, wenn auch eingeschränkt, Stammdaten der Versicherten, Diagnosen aus dem ambulanten und stationären Versorgungsbereich sowie Daten zu den Arzneimitteln und zu den Kosten, es fehlen aber Regionalvariablen, Daten zu den Versicherungszeiten und zum Todeszeitpunkt der Versicherten, es fehlen genaue Krankenhausdaten zur Aufnahme und Entlassung, es fehlen Daten zu den Prozeduren im Krankenhaus, zu den ambulanten Leistungen und zu den Arztgruppen, es fehlen die Daten zu den Heil- und Hilfsmitteln, zur Rehabilitation, zur Pflege usw. Auf dieser Basis kann eine vernünftige Versorgungsforschung nicht erwartet werden, wie sie im Koalitionsvertrag der CDU, CSU und FDP 2009 (Seite 93) zugesagt worden war.

Außerdem sollten auch geregelte Möglichkeiten eröffnet werden, Versorgungsdaten miteinander zu „verlinken“ – Sekundärdaten aus Krankenkassen sollten z. B. mit Daten aus Krebsregistern und anderen Krankheitsregistern oder mit Daten aus dem Medizinischen Dienst (MDK) verbunden werden können, um ein wirklich umfassendes Bild der Versorgung zu bekommen. Bisherige, unter großen Anstrengungen durchgeführte Datenverbindungen dieser Art haben z. B. gezeigt, dass die vom MDK vorgeschlagenen Behandlungsmaßnahmen nach einem Schlaganfall entweder nur verzögert oder gar nicht berücksichtigt wurden. Dadurch sind gravierende Spätfolgen für die jeweiligen Patientinnen und Patienten kaum zu vermeiden.

Ein weiterer Bereich betrifft die Finanzierung. Der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen hat in seinen Gutachten 2009 und 2012 eine kontinuierliche Finanzierung der Versorgungsforschung gefordert, Basis könnte z. B. ein Betrag von 1 Promille der GKV-Leistungsausgaben sein (2012 ca. 180 Millionen Euro) oder, um die Finanzierung auf eine breitere Basis zu stellen, eine 1 Cent-Abgabe

auf alle Belege in der Gesundheitsversorgung. Hierzu bedarf es aber einer gesetzlichen Regelung, die den Kassen erlaubt, Beitragsgelder der Versicherten für eine solche Forschung einzusetzen, die doch letztlich der Qualität und Effizienz der Versorgung zugutekommen würde. Es ist daher an der Zeit, ein Finanzierungskonzept zu verabschieden, mit dem im Rahmen der Versorgungsforschung drängende und seit geraumer Zeit anstehende Fragen bearbeitet werden könnten, z. B. über die Auswirkungen der DRGs auf Über- und Fehlversorgung, über die Auswirkungen von Rabattverträgen auf die Adhärenz der Patientinnen und Patienten, über die bevorstehenden Regelungen zum Austauschverbot bei bestimmten Wirkstoffen in der Arzneimitteltherapie oder über eine Polypharmazie, die vor allem bei multimorbiden Menschen oftmals mehr Schaden als Nutzen zeigt. Ohnehin sind versorgungsrelevante Fragen in Gesellschaften längeren Lebens bisher nur selten bearbeitet worden – die Versorgungsforschung muss sich daher dringend der immer wieder erkennbaren Probleme chronisch kranker Menschen in unserem Gesundheitssystem annehmen, um z. B. ein Disease Management Programm für multimorbide Menschen zu konzipieren und die Erstellung von multimorbiditätsorientierten Leitlinien fördern zu können.

Eine zuverlässige Finanzierung hätte zudem auch Auswirkungen auf die Attraktivität und Akzeptanz dieser neuen Forschungsrichtung. Dies würde auch dazu beitragen, den wissenschaftlichen Nachwuchs für dieses Fach zu gewinnen und damit die Versorgungsforschung als einen starken Partner neben der klinischen Forschung zu etablieren. Die steigende wissenschaftliche Qualität und die breiter werdende „Wissenschaftslandschaft“ in diesem Bereich z. B. durch die Berücksichtigung in Masterstudienprogrammen Public Health würde auch die Akzeptanz bei anderen Einrichtungen der Forschungsförderung (z. B. DFG) erhöhen und damit gute Voraussetzungen für eine Verankerung in Wissenschaft und Forschung bieten.

Die Versorgungsforschung erscheint daher in unserem Gesundheitssystem unverzichtbar, die unterschiedlichen Reporte der BARMER GEK sind ein gutes Beispiel dafür, wie engagierte Krankenkassen die Evaluation und damit Erkenntnisgewinn im Bereich der medizinischen Versorgung ihrer Versicherten fördern und damit einen Beitrag für mehr Evidenz, Effizienz und Qualität in der Behandlung leisten können (Glaeske et al., 2009). Versorgungsforschung ist daher in der Zwischenzeit zu einem Prüfstein für gesetzliche Krankenkassen geworden, wie ernst sie es wirklich mit der patientenorientierten Versorgung meinen – schließlich sollen auch neue Organisationskonzepte in den Behandlungsabläufen auf Evidenz aufgebaut sein, und die kann die Versorgungsforschung anbieten!

2 Ergebnisse der Arzneimittelanalysen

2.1 Methodik

Die vorliegenden Analysen basieren auf den Leistungsdaten der BARMER GEK aus den Jahren 2011 und 2012. Für die Auswertungen wurden neben den Daten zu Arzneimittelverordnungen u. a. auch Diagnosedaten niedergelassener Ärzte* herangezogen.

Die Arzneiverordnungen als wichtigste Datengrundlage unseres Reports umfassen die in Apotheken zu Lasten der BARMER GEK abgegebenen Arzneimittel. In den allgemeinen Auswertungen wurden nur die Ausgaben berücksichtigt, die nach dem amtlichen ATC-Code einer Arzneimittelgruppe zugeordnet werden konnten. Des Weiteren musste eine Verordnung eindeutig zu einem Versicherten der BARMER GEK gehören. Darüber hinaus gibt dieser Report einen Überblick der Ausgaben zu Arzneimitteln die mit einer Sonder-Pharmazentralnummer abgerechnet wurden.

Bei dem verfügbaren Datenbestand handelt es sich um so genannte Sekundärdaten: Daten also, die nicht speziell für die hier vorgelegten Auswertungen erhoben wurden, sondern als Leistungsdaten zur Begründung der Abrechnung dienen. Die 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 (DGSMP) und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) bilden die Basis für den Umgang mit diesen Daten und wurden bei der Auswertung berücksichtigt.

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

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

Für die Arzneimittel-Klassifikation wurde das international anerkannte ATC-System (ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Code) in der vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) geführten amtlichen Fassung für den deutschen Arzneimittelmarkt mit DDD-Angaben (DDD: Defined Daily Dose, Definierte Tagesdosis) verwendet. Durch die Anpassung an den deutschen Arzneimittelmarkt weicht diese Fassung an einigen Stellen von der WHO-Fassung ab. Für die Interpretation der vorliegenden Auswertungen ist es wichtig, daran zu erinnern, dass dem DDD-Konzept eine Dosierung zu Grunde liegt, die nicht unbedingt der therapeutisch adäquaten Dosierung entspricht, sondern als „technische Größe“ dem internationalen Vergleich von verbrauchten Arzneimittelmengen dient (WHO, 2012; Fricke et al., 2010).

Für die Darstellung verschiedener Marktsegmente wurde ebenfalls auf die WIdO Referenzdatei (Stand 02/2013) zurückgegriffen und entsprechende Variablen über die Pharmazentralnummer an den Arzneimitteldatensatz angeknüpft.

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

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

Zusätzlich stehen uns Personenkennziffern zur Verfügung, die es ermöglichen, verschiedene Versichertennummern einer Person in pseudonymisierter Form wieder zusammenzuführen, sodass alle Informationen aus den beschriebenen Datensätzen einer Person zugeordnet werden können. Diese Person wird im vorliegenden Text als „Versicherte(r)“ bezeichnet.

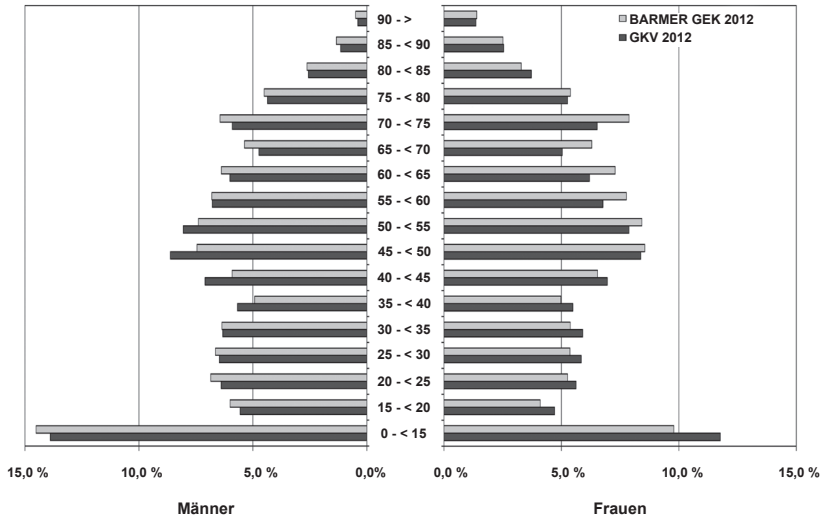
Alter und Geschlecht gehören zu den wichtigsten Determinanten für die Inanspruchnahme von Leistungen im Gesundheitssystem und sind daher auch von großem Interesse in der Arzneimittelanwendungsforschung. Gerade auf Grund dieser alters- und geschlechtsabhängigen Unterschiede in gesundheitsrelevanten Bereichen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

Bei der BARMER GEK ist das Geschlechterverhältnis zugunsten der Frauen verschoben und ihr Durchschnittsalter liegt über dem der männlichen Versicherten (s. Tabelle 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 16.11.2012) als Referenzpopulation (s. Tabelle 2.2.9) zur Altersverteilung der BARMER GEK Versicherten ausgewählt (KM6-Statistik Stichtag 01.07.2012). Die GKV-Daten basieren auf Angaben der einzelnen Kassen. Die KM6-Statistik stellt die gesamte GKV-Versichertenpopulation am Stichtag 1. Juli 2012 dar, genau wie die Versichertenpopulation der BARMER GEK.

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

Abbildung 2.1.1 Altersverteilung der BARMER GEK Population 2012 (KM6, Stichtag 01.07.2012) im Vergleich zur GKV Population 2012 (KM6, Stand 16.11.2012, Referenzpopulation)



2.2 Erstmals sinken die Ausgaben

Gerd Glaeske, Christel Schickanz

In dem nun vorliegenden Report wurden die Arzneimitteldaten des Jahres 2012 im Vergleich zum Jahre 2011 ausgewertet (s. Tabelle 2.2.1). Während die Anzahl der jemals pro Jahr Versicherten leicht auf 9,1 Mio.¹⁾ anstieg (+0,38%) und auch der Altersdurchschnitt etwas höher wurde (von 44,9 auf 45,1 Jahre und damit um ca. 1 Jahr höher als im GKV-Durchschnitt), sanken insgesamt die Ausgaben für Arzneimittel. Insgesamt hat die BARMER GEK im Jahr 2012 3,89 Mrd.²⁾ Euro für die Arzneimittelversorgung ihrer Versicherten ausgegeben (-1,1% gegenüber dem Vorjahr 2011). Die verordneten Mengen nach Tagesdosierungen sanken in geringerem Umfang, nämlich um 0,1%. Diese Relation zeigt, dass die Verordnungen im Durchschnitt preisgünstiger als im Vorjahr ausgefallen sind – möglicherweise als Folge von Rabattverträgen und einer stärkeren Berücksichtigung von Generika vor allem bei der Behandlung der großen „Volkskrankheiten“ wie Hypertonie, Diabetes oder rheumatische Beschwerden: So liegen z. B. die Jahrestherapiekosten mit dem ACE-Hemmer Ramipril, der nach den evidenzbasierten Leitlinien zu den sinnvollen Arzneimitteln gehört, bei 4,45 Euro nach Herstellerabgabepreis, umgerechnet auf eine Tagesdosierung bei 1,2 Cent – eine in ihrer Wirtschaftlichkeit kaum noch zu überbietende Therapie (pro generika, 2013).

¹⁾ Gegenüber den offiziellen Versichertenzahlen der BARMER GEK weicht dieser Wert nach oben ab, weil wir alle Versicherten mit einbeziehen, die während des Jahres 2012 zumindest einen Tag versichert waren und damit nicht der offiziellen Versichertenanzahl nach KM6 entsprechen.

²⁾ Die bei uns dokumentierten versichertenbezogenen Gesamtausgaben liegen gegenüber den Leistungsausgaben nach KJ 1 der BARMER GEK im Bereich Arzneimittel (KG 43) etwas niedriger, weil unser Datenstand nicht die noch Anfang 2013 abgerechneten Arzneimittelausgaben aus dem Dezember 2012 enthält. Der bei der BARMER GEK ausgewiesene Betrag beträgt 4,003 Mrd. Euro (+0,7% gegenüber 2011).

Tabelle 2.2.1 Kennzahlen der Jahre 2011 und 2012 für die BARMER GEK Versicherten

	2011	2012	Änderung in %
Anzahl Versicherte			
Gesamt	9.074.877	9.109.723	+ 0,38
Männer	3.801.665	3.830.663	+ 0,76
Frauen	5.273.212	5.279.060	+ 0,11
Durchschnittsalter			
Gesamt	44,9	45,1	
Männer	41,8	42,0	
Frauen	47,1	47,4	
Verordnete Packungen			
Gesamt	78.404.214	76.710.371	-2,16
Männer	29.011.119	28.442.753	-1,96
Frauen	49.393.095	48.267.618	-2,28
Verordnete Packungen pro 100 Versicherte			
Gesamt	863,97	842,07	-2,53
Männer	763,12	742,50	-2,70
Frauen	936,68	914,32	-2,39
Arzneimittelausgaben (siehe ²⁾ Seite 27)			
Gesamt	3.934.173.564,66	3.892.156.783,52	- 1,07
Männer	1.563.965.722,44	1.573.187.208,40	+ 0,59
Frauen	2.370.207.842,22	2.318.969.575,12	-2,16
Arzneimittelausgaben pro 100 Versicherte			
Gesamt	43.352,36	42.725,30	-1,45
Männer	41.138,97	41.068,27	-0,17
Frauen	44.948,09	43.927,70	-2,27
Verordnete DDD			
Gesamt	4.697.248.479,25	4.693.324.010,64	-0,08
Männer	1.847.370.267,74	1.853.103.907,47	+0,31
Frauen	2.849.878.211,51	2.840.220.103,17	-0,34

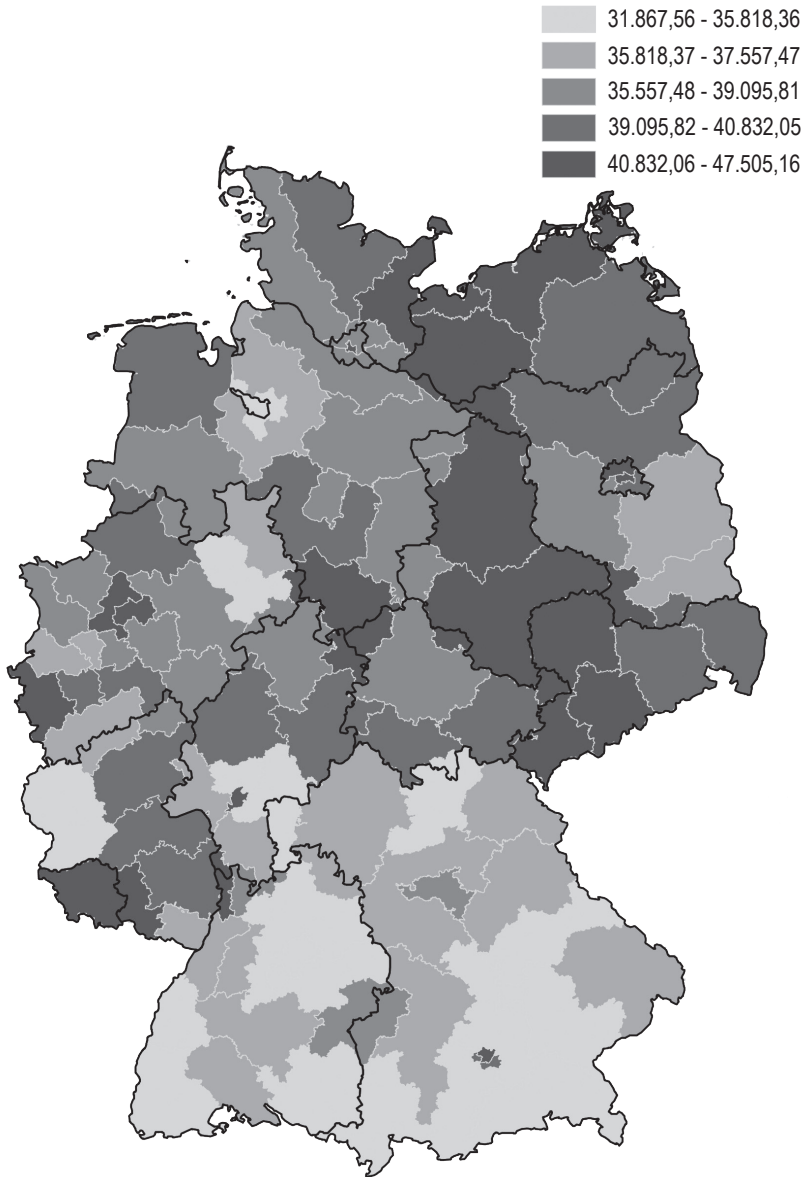
Tabelle 2.2.1 Fortsetzung

	2011	2012	Änderung in %
Verordnete DDD pro 100 Versicherte			
Gesamt	51.761,02	51.519,94	-0,47
Männer	48.593,72	48.375,54	-0,45
Frauen	54.044,45	53.801,63	-0,45

In der Gesamtausgabensumme sind 414 Mio. Euro für Rezepturen, einzelimportierte Arzneimittel oder andere verordnete Produkte noch nicht enthalten. Insgesamt betragen die Ausgaben für Arzneimittel demnach rund 4,4 Mrd. Euro, was insgesamt dann doch einer leichten Steigerung gegenüber dem Jahr 2011 um knapp 0,3% entspricht (dieser Betrag liegt auch deshalb höher als die Leistungsausgaben nach KG 43, weil von uns Rückvergütungen aus Rabattverträgen nicht berücksichtigt werden können).

Die Verordnungsmengen und die Ausgaben fallen erwartungsgemäß unterschiedlich nach Alter und Geschlecht aus: Von den verordneten 76,7 Millionen Packungen entfallen 28,4 Millionen auf die Männer und 48,3 Millionen auf die Frauen, die in der BARMER GEK versichert sind (insgesamt -2,2% gegenüber 2011). Pro 100 Männer und Frauen sind die Unterschiede dann allerdings weniger auffällig: Sie liegen bei 742,5 für die männlichen und bei 914,3 Packungen für die weiblichen Versicherten. Interessant ist allerdings, dass die Mengen der verordneten Tagesdosierungen noch geringer ausfallen: So enthalten die Packungsmengen für 100 männliche Versicherte 48,4 Tsd. Tagesdosierungen, die für 100 weibliche Versicherte 53,8 Tsd. Tagesdosierungen (insgesamt -0,47% gegenüber dem Jahr 2011). Mit anderen Worten: Männer bekommen typischerweise größere Mengen von Arzneimitteldosierungen pro Packung verordnet. Die Ausgaben für die männlichen Versicherten sind um 0,6% auf 1,57 Mrd. Euro gegenüber den Ausgaben im Jahre 2011 angestiegen, die für die Frauen um 2,2% auf 2,32 Mrd. Euro gesunken. Pro 100 Versicherte

Abbildung 2.2.1 Regionale Darstellung der Ausgaben in Euro pro 100 Versicherte im Jahr 2012 standardisiert nach Alter und Geschlecht



ergeben sich allerdings insgesamt und auch bei den Männern und Frauen leichte Abnahmen der Ausgaben (-1,45 % insgesamt, -0,17 % bei den Männern und -2,27 % bei den Frauen) (s. auch Abbildung 2.2.4).

Insgesamt sind die Mengen der verordneten Arzneimittel leicht gesunken (-2,2%), die Ausgaben folgen dieser Entwicklung und liegen nach den uns zur Analyse vorliegenden Daten um 1,1 % niedriger als noch 2011.

Die Ausgaben für 100 Versicherte von rund 42.750 Euro sind allerdings regional deutlich unterschiedlich. Bei einer geschlechts- und altersstandardisierten Analyse liegen sie zwischen 31.900 und 47.500 Euro, ein Unterschied von 49 %. Am meisten wird für die Arzneimittelversorgung in den neuen Bundesländern ausgegeben, vergleichsweise wenig dagegen in einzelnen Regionen Baden-Württembergs und Bayerns. Wie andere Untersuchungen zeigen, spielen hier Aspekte vor allem des Altersdurchschnittes und der damit zusammenhängenden Morbidität, aber auch der Stadt-Land-Unterschiede, der sozialen Strukturen und auch der Arbeitslosigkeit eine einflussreiche Rolle (Häussler et al., 2013). Effekte durch die Alters- und Geschlechtsstruktur der Versicherten wurden durch die Standardisierung auf der Grundlage der durchschnittlichen bundesdeutschen Bevölkerung herausgerechnet (s. Abbildung 2.2.1) (Statistisches Bundesamt, 2006).

Nun bekommen längst nicht alle Versicherten der BARMER GEK zumindest einmal pro Jahr eine Arzneimittelverordnung ausgestellt. Dieser Anteil liegt insgesamt bei 76,5%, d. h. durchschnittlich etwa drei von vier Versicherten wurden im Jahre 2012 zumindest einmal mit einem Arzneimittel behandelt (s. Tabelle 2.2.2). Die prozentualen Werte schwanken allerdings nach Alter und Geschlecht: So bekommen nur etwa zwei Drittel aller Versicherten im Alter zwischen 20 und 40 mindestens eine Arzneimittelverordnung ausgestellt, während es bei den bis 10-Jährigen und den über 60-Jährigen 80 bis über 90 % sind. In den mittleren Altersgruppen (20 bis 50 Jahre) bekommen Männer im Vergleich zu Frauen deutlich

seltener Arzneimittelverordnungen – zwischen 50 bis 70 % versus 70 bis 80 %. Dieser höhere Anteil bei Frauen geht sowohl auf die verordneten Mengen an unterschiedlichen Hormonpräparaten zurück (Schilddrüsen- und Sexualhormone) als auch auf bestimmte Gruppen von Psychopharmaka, vor allem Antidepressiva. Auffällig sind vor allem die altersunterschiedlichen Gesamtmengen bei den verordneten Tagesdosierungen: Während diese in den jüngeren Jahren bis zum 30. Lebensjahr nur bei 170 bis 400 lagen, bekommen Versicherte in den höheren Altersgruppen (ab 60 Jahre) zwischen 1.000 und 1.500 Tagesdosierungen verordnet – Folge einer Vielzahl von Arzneimitteln, die zur Behandlung gleichzeitig vorliegender Krankheiten angewendet werden. Multimorbidität führt eben häufig zur Polypharmazie, mit unübersehbaren belastenden Folgen von unerwünschten Wirkungen und Wechselwirkungen bei älteren Menschen. Diesem größer werdenden Problem, das vor allem in der mangelnden Kooperation und Koordination der ärztlichen Versorgung begründet ist, widmet dieser Report ein eigenes Kapitel (s. Kapitel 3.3.1). Ähnlich unterschiedlich sind auch die Verordnungskosten pro Tagesdosierung (DDD). Liegen diese im Durchschnitt nur bei 0,82 Euro (bei Frauen 0,81 Euro, bei Männern 0,85 Euro), so zeigen die DDD-Kosten in den jeweiligen Altersgruppen deutliche Unterschiede: Sie schwanken bei den Frauen zwischen 0,39 und 1,97 Euro und bei den Männern zwischen 0,47 bis 2,21 Euro. Erkennbar ist allerdings auch, dass die DDD-Kosten bei Männern und Frauen im höheren Alter etwa gleich niedrig ausfallen und bei rund 0,50 Euro bis 0,75 Euro liegen (s. Tabelle 2.2.3). Dies hat mit der bevorzugten Versorgung chronischer Krankheiten wie Bluthochdruck, Diabetes, Angina pectoris, Asthma oder rheumatischer Beschwerden mit Generika zu tun, die maßgeblich in den vergangenen Jahren dazu beigetragen haben, die Arzneimittelkosten im Rahmen der gesamten gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) konstant zu halten oder sogar abzusenken (s. Abbildung 2.2.2).

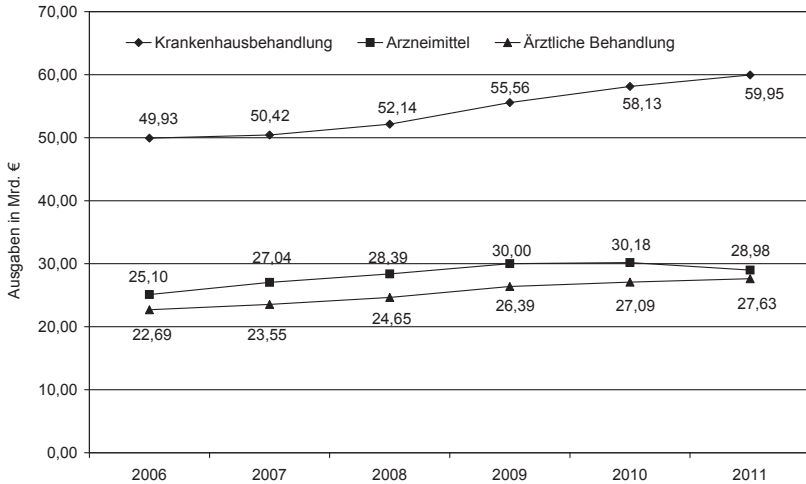
Tabelle 2.2.2 Anzahl Versicherte und Anzahl Versicherte mit Arzneiverordnungen für 2012 nach Alter und Geschlecht

Alter in Jahren	Anzahl Versicherte	Versicherte mit Arzneimitteln	
Gesamt			
0 bis unter 10	686.127	575.876	83,93%
10 bis unter 20	854.056	577.691	67,64%
20 bis unter 30	1.104.943	659.405	59,68%
30 bis unter 40	998.225	637.966	63,91%
40 bis unter 50	1.319.995	913.761	69,22%
50 bis unter 60	1.378.457	1.080.255	78,37%
60 bis unter 70	1.132.201	984.525	86,96%
70 bis unter 80	1.081.978	1.009.038	93,26%
80 bis unter 90	454.463	435.237	95,77%
90 bis unter 100	96.147	92.088	95,78%
100 und älter	3.131	2.564	81,89%
0 bis über 100	9.109.723	6.968.406	76,49%
Männer			
0 bis unter 10	351.877	295.716	84,04%
10 bis unter 20	436.828	265.745	60,84%
20 bis unter 30	527.846	263.814	49,98%
30 bis unter 40	445.177	247.155	55,52%
40 bis unter 50	525.290	326.409	62,14%
50 bis unter 60	536.454	391.313	72,94%
60 bis unter 70	434.718	367.344	84,50%
70 bis unter 80	402.251	372.000	92,48%
80 bis unter 90	149.693	142.825	95,41%
90 bis unter 100	19.828	18.780	94,71%
100 und älter	701	346	49,36%
0 bis über 100	3.830.663	2.691.447	70,26%

Tabelle 2.2.2 Fortsetzung

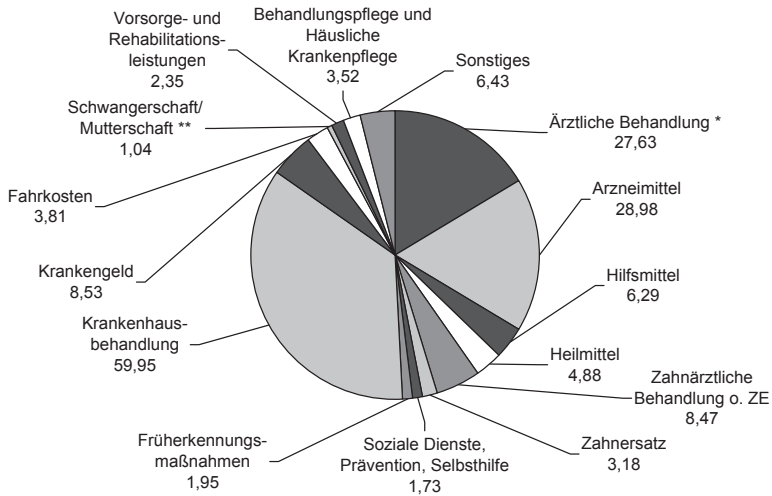
Alter in Jahren	Anzahl Versicherte	Versicherte mit Arzneimitteln
Frauen		
0 bis unter 10	334.250	280.160 83,82%
10 bis unter 20	417.228	311.946 74,77%
20 bis unter 30	577.097	395.591 68,55%
30 bis unter 40	553.048	390.811 70,66%
40 bis unter 50	794.705	587.352 73,91%
50 bis unter 60	842.003	688.942 81,82%
60 bis unter 70	697.483	617.181 88,49%
70 bis unter 80	679.727	637.038 93,72%
80 bis unter 90	304.770	292.412 95,95%
90 bis unter 100	76.319	73.308 96,05%
100 und älter	2.430	2.218 91,28%
0 bis über 100	5.279.060	4.276.959 81,02%

Abbildung 2.2.2 Ausgaben für Krankenhausbehandlung, Arzneimittel und ärztliche Behandlung der GKV von 2006 bis 2011 in Mrd. Euro



Quelle: eigene Darstellung, nach GKV-Spitzenverband, 2012

Abbildung 2.2.3 Ausgaben für einzelne Leistungsbereiche der GKV 2011 in Mrd. Euro



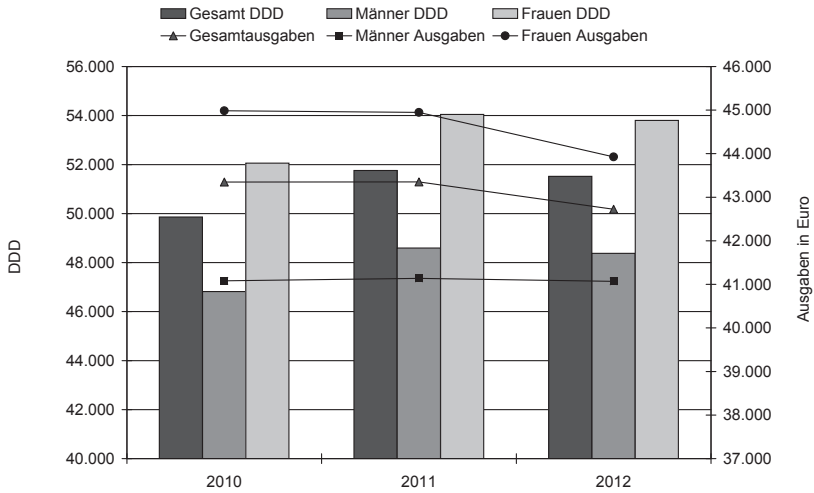
* Nicht berücksichtigt wurden die gezahlten Beträge für Früherkennung, Impfungen, ehemals Sonstige Hilfen und Dialyse-Sachkonten

** ohne stationäre Entbindung

Quelle: eigene Darstellung, nach GKV-Spitzenverband, 2012

Ein Vergleich der Ausgaben und der verordneten Mengen in Tagesdosierungen (DDD) zeigt noch einmal die Entwicklung sinkender Ausgaben bei nahezu gleichbleibenden Mengen in den Jahren 2011 und 2012 (s. Abbildung 2.2.4).

Abbildung 2.2.4 Ausgaben und DDD pro 100 Versicherte der BARMER GEK für die Jahre 2010 bis 2012



Das umgekehrte Verhältnis von Ausgaben pro DDD zur Menge der DDD je nach Altersgruppe ist in Abbildung 2.2.5 graphisch dargestellt. Erkennbar ist, dass Frauen im Alter zwischen 15 und 25 Jahren mehr Tagesdosierungen verordnet bekommen als Männer, dann aber Männer die höheren Mengen erhalten.

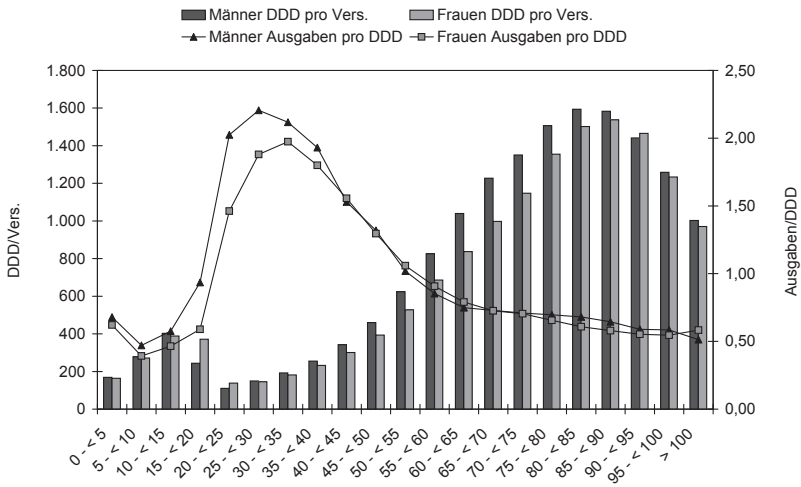
Tabelle 2.2.3 Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben pro DDD nach Alter und Geschlecht in 2012

Alter in Jahren	Versicherte	verordnete DDD	DDD pro Vers.	Ausgaben pro DDD in €
Männer				
0 bis unter 5	152.523	25.756.426,00	168,87	0,68
5 bis unter 10	143.193	39.820.611,01	278,09	0,47
10 bis unter 15	135.213	54.503.385,97	403,09	0,58
15 bis unter 20	130.532	31.841.303,67	243,93	0,94
20 bis unter 25	133.582	14.802.979,45	110,82	2,03
25 bis unter 30	130.232	19.501.620,81	149,75	2,21
30 bis unter 35	134.702	25.960.614,89	192,73	2,12
35 bis unter 40	112.453	28.746.512,46	255,63	1,93
40 bis unter 45	141.203	48.357.979,00	342,47	1,53
45 bis unter 50	185.206	85.256.727,17	460,33	1,32
50 bis unter 55	195.746	122.121.971,99	623,88	1,02
55 bis unter 60	195.567	161.446.520,31	825,53	0,85
60 bis unter 65	195.588	203.304.061,23	1.039,45	0,75
65 bis unter 70	171.756	210.770.851,30	1.227,15	0,73
70 bis unter 75	215.599	291.242.429,42	1.350,85	0,71
75 bis unter 80	156.401	235.562.969,15	1.506,15	0,70
80 bis unter 85	93.714	149.383.799,78	1.594,04	0,68
85 bis unter 90	49.111	77.749.612,97	1.583,14	0,64
90 bis unter 95	16.397	23.627.765,92	1.440,98	0,59
95 bis unter 100	2.383	2.998.818,22	1.258,42	0,58
100 und älter	346	346.946,74	1.002,74	0,51
Frauen				
0 bis unter 5	144.242	23.664.644,55	164,06	0,62
5 bis unter 10	135.918	36.970.351,65	272,00	0,39
10 bis unter 15	132.175	51.390.208,91	388,80	0,46
15 bis unter 20	179.771	66.806.149,65	371,62	0,59
20 bis unter 25	200.092	27.726.098,26	138,57	1,46
25 bis unter 30	195.499	28.496.886,32	145,76	1,88
30 bis unter 35	201.107	36.541.639,62	181,70	1,97

Tabelle 2.2.3 Fortsetzung

Alter in Jahren	Versicherte	verordnete DDD	DDD pro Vers.	Ausgaben pro DDD in €
35 bis unter 40	189.704	44.080.847,45	232,37	1,80
40 bis unter 45	250.254	75.298.727,18	300,89	1,56
45 bis unter 50	337.098	132.754.113,37	393,81	1,30
50 bis unter 55	350.663	185.103.536,34	527,87	1,06
55 bis unter 60	338.279	231.984.052,32	685,78	0,91
60 bis unter 65	327.313	274.049.659,05	837,27	0,79
65 bis unter 70	289.868	289.160.430,85	997,56	0,73
70 bis unter 75	374.468	429.805.221,63	1.147,78	0,70
75 bis unter 80	262.570	355.846.292,08	1.355,24	0,66
80 bis unter 85	163.845	246.046.752,34	1.501,70	0,61
85 bis unter 90	128.567	197.669.786,10	1.537,48	0,58
90 bis unter 95	61.329	89.888.491,59	1.465,68	0,55
95 bis unter 100	11.979	14.783.352,47	1.234,11	0,55
100 und älter	2.218	2.152.861,45	970,63	0,58

Abbildung 2.2.5 Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben in Euro pro DDD der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht in 2012



Neben den Ausgaben für Arzneimittel mit einer Pharmazentralnummer, die auf ein gängiges Fertigprodukt aus den Apotheken hinweist, werden gesetzliche Krankenkassen auch mit Kosten durch andere Präparate belastet. Dazu gehören individuell hergestellte Rezepturen, die z. B. im dermatologischen Bereich noch immer gängig sind, aber auch individuell nach Gewicht oder Körperoberfläche hergestellte Mittel für die Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen. Vor allem die zuletzt angesprochenen Rezepturen verursachen erhebliche Ausgaben, dies ist auch für die BARMER GEK nicht anders. So werden für rund 400.400 Rezepturen zur Anwendung bei Krebskranken rund 360 Millionen Euro ausgegeben, pro Anfertigung also rund 900 Euro. Für die anderen Rezepturen fallen zwar auch 46,5 Millionen Euro an Ausgaben an, der Preis pro Anfertigung liegt aber hier nur bei rund 40 Euro. Neben diesen drei Hauptpositionen sind auch die Ausgaben für Verbandmittel und Hilfsmittel sowie Zubereitungen zur Substitution bei Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen (Methadon- und Diamorphinzubereitungen) durchaus relevante Ausgaben für die BARMER GEK.

Auf diese Produkte entfielen im Jahre 2012 insgesamt 414 Millionen Euro (s. Tabelle 2.2.4). Damit ist diese Position bei den Ausgaben um rund 5 % gegenüber dem Jahr 2011 angestiegen, sie macht etwa 10 % der Ausgaben für die Fertigarzneimittel aus. Damit erreichen die Ausgaben der BARMER GEK im Jahre 2012 zusammengenommen rund 4,4 Mrd. Euro (dieser Betrag liegt auch deshalb höher als die Leistungsausgaben nach KG 43, weil von uns Rückvergütungen aus Rabattverträgen nicht berücksichtigt werden können). Diese Sonderbelieferungen im Arzneimittelbereich fehlen in der Regel bei den Aufstellungen der Ausgaben für die Gesamt-GKV, so auch im Arzneiverordnungs-Report. Sie sind allerdings vor allem mit Blick auf die Rezepturen wichtig genug, um in die entsprechenden Auswertungen aufgenommen zu werden. Bezogen auf die gesamte GKV dürften die Ausgaben für diese Produkte rund 3,2 Mrd. Euro ausmachen, allein für die Rezepturen bei Krebs etwa 1,6 bis 1,7 Mrd. Euro.

Tabelle 2.2.4 Abgerechnete Sonder-Pharmazentralnummern der BARMER GEK im Jahr 2012

Name	Ausgaben 2012 in €	Verordnete Packungen 2012
Individuell hergestellte parenterale Lösungen mit Monoklonalen Antikörpern	200.465.090,44	83.439
Zytostatika-Zubereitungen	159.274.585,24	316.958
Individuell hergestellte Rezepturen	46.543.817,33	1.153.709
Verbandmittel/Pflaster ohne PZN	2.357.707,68	45.734
Methadon-Zubereitungen	1.820.770,61	225.484
Hilfsmittel ohne PZN und ohne Hilfsmittelnummer	1.349.809,23	106.524
Einzelimport	784.606,28	5.010
Beschaffungskosten	524.229,38	116.580
Verschreibungspf. Arzneimittel ohne PZN	357.684,68	10.760
Nicht verschreibungspf. Arzneimittel ohne PZN	206.398,35	15.117
Diamorphingestützte Behandlung*	107.786,94	404*
Mietgebühren für Hilfsmittel	70.288,37	27.631
Stückelung	42.681,46	1.033
Sonstige 9999er PZN	22.472,42	393
Homöopathika ohne PZN	18.471,14	1.432
Führung Medikationsprofil	5,00	31
Gesamt	413.946.404,55	2.110.239

*zumeist Sammelrezepte (monatlich)

Die Analyse der Arzneimittelausgaben nach einzelnen Marktsegmenten

Die Analyse der Arzneimittelverordnungen für die Versicherten der BARMER GEK zeigt auch den Anteil ganz unterschiedlicher Charakteristika von Arzneimittelgruppen. Unterschieden wird üblicherweise zwischen den Gruppen der patentgeschützten und nicht-patentgeschützten Medikamente, wobei zur letztgenannten Gruppe vor allem die Generika gehören.

Tabelle 2.2.5 Marktsegmente der BARMER GEK 2012

	Ausgaben 2012 in €	Anteil in %	Packungen 2012	Anteil in %	verordnete DDD 2012	Anteil in %
Generika (nach WldO)						
nicht generikafähig	1.983.047.597,58	50,95	11.179.822	14,57	720.991.020,46	15,36
patentfreies Original (oder Quasi-Original)	532.864.350,57	13,69	8.384.852	10,93	443.634.594,71	9,45
Generikum	1.376.244.835,33	35,36	57.145.697	74,50	3.528.698.395,46	75,19
Me-too inklusive Spezialpräparate (nach WldO)						
kein Me-too-Präparat	3.123.544.555,20	80,25	59.096.547	77,04	3.056.379.569,39	65,12
Me-too-Präparat	768.612.228,24	19,75	17.613.824	22,96	1.636.944.441,26	34,88
Festbetrag (nach WldO)						
Kein Festbetrag	2.396.462.673,52	61,57	16.977.835	22,13	964.217.797,79	20,54
Festbetrag	1.495.694.110,00	38,43	59.732.536	77,87	3.729.106.212,85	79,46
Spezialpräparate (nach WldO)						
kein Spezialpräparat	2.548.690.531,78	65,48	74.306.452	96,87	4.572.706.145,27	97,43
Spezialpräparat	1.343.466.251,85	34,52	2.403.919	3,13	120.617.865,25	2,57

Generika

Die Auswertungen für die BARMER GEK zeigen im Hinblick auf die Verordnungsmenge die unbestrittene Dominanz der Generika – 75,2% aller verordneten Tagesdosierungen entfallen in der Zwischenzeit auf Generika (2011 waren es 72,1%) (s. Tabelle 2.2.5). Der Umsatzanteil lag bei 35,4% (GKV 2011: 72,9% und 35,3% Umsatz) Der Anteil der nicht-generikafähigen Präparate, in der Regel patentgeschützte „Originalpräparate“, liegt bei lediglich 15,4% und damit deutlich niedriger als noch im Jahre 2011 (18,7%). Diese Veränderung bedeutet nichts anderes, als dass mehr und mehr Patente auslaufen und die Wirkstoffe als Generika verordnet werden können. Übrig bleiben im „Konzert“ der Arzneimittelgruppen

noch die patentfrei gewordenen „Originalpräparate“, die noch 9,5 % der verordneten Mengen ausmachen. Wenn keine Generika mit den jeweiligen Wirkstoffen verfügbar sind, ist eine solche Berücksichtigung in Rabattverträgen sicherlich denkbar. Ansonsten sollte aber grundsätzlich den generischen Folgeprodukten der Vorzug eingeräumt werden – die „Originalhersteller“ haben nämlich während der Patentlaufzeit mit typischerweise hohen (auch überhöhten) Preisen ausreichend Gewinn gemacht, sie sollten daher nicht noch durch die weitere Berücksichtigung in Verträgen nach dem Ende der Patentlaufzeit weiter durch Absätze und Umsätze im Rahmen der GKV „belohnt“ werden. Aber auch der Generikaanteil ließe sich insgesamt noch steigern: Quotierungen nach §84 SGB V Absatz 1, Satz 2 sollten dafür sorgen, dass der Generikaanteil von derzeit rund 75 auf 85 % gesteigert wird, was ohne große Anstrengungen auf der Basis gezielter Informationen möglich sein dürfte. Dadurch sind weitere Einsparungen von rund 150 Millionen Euro denkbar. Im Vergleich zur gesamten GKV stehen die Arzneimittelcharakteristika bei der BARMER GEK durchaus positiv da – so wurden z. B. im Jahre 2012 29,3 Milliarden Tagesdosierungen zugunsten der GKV-Versicherten verordnet, die Mengen der für BARMER GEK Versicherte verordneten Generika liegen relativ gesehen über diesem Wert.

Me-too-Präparate/„Scheininnovationen“

Der Anteil von Me-too-Präparaten, von Arzneimitteln also, die gegenüber anderen und meist preisgünstiger angebotenen Mitteln keinen therapeutischen Vorteil haben, liegt bei der BARMER GEK bei 34,9% des Verordnungsvolumens und bei 19,8% bei den Ausgaben (insgesamt knapp 770 Millionen Euro). Ärztinnen und Ärzte sollten daher noch stärker auf die Möglichkeiten der Substitution von Me-too-Präparaten durch therapeutisch gleichwertige, aber kostengünstigere Mittel hingewiesen werden. Dazu gehören vor allem die atypischen Neuroleptika, stark wirksame Opioidanalgetika, die Gruppe der Sartane und Sartankombinationen, Mittel bei Neuropathieschmerzen und Statine (s. Tabelle 2.2.6). Bei ei-

ner konsequenten Substitution lässt sich rund die Hälfte der Ausgaben für Me-too-Präparate als Einsparpotenzial erreichen, also etwa 380 Mio. Euro (z. B. Seroquel®, Zyprexa® oder Abilify® durch Risperidon-Generika, Lyrica® durch Lamotrigin-Generika, Inegy® durch Simvastatin, Atacand® und Blopress® bzw. Atacand® plus durch Losartan® bzw. Losartan® comp. Generika, Cymbalta® durch Venlafaxin-Generika oder Targin® durch Oxycodon-Generika sowie Palexia® retard durch Tramadol-Generika).

Tabelle 2.2.6 Top 20 der Me-too-Präparate der BARMER GEK im Jahr 2012

Präparate-Kurzname	Ausgaben 2012 in €	Anteil an den Gesamtausgaben in %
Lyrica	41.766.829,88	1,07%
Seroquel	32.170.685,64	0,83%
Novorapid	20.519.506,58	0,53%
Abilify	18.180.989,10	0,47%
Levemir	12.973.209,45	0,33%
Sifrol	12.702.021,68	0,33%
Arcoxia	11.482.709,90	0,30%
Votum	11.148.644,56	0,29%
Atacand	10.837.397,87	0,28%
Risperdal	10.184.845,67	0,26%
Tasigna	9.288.130,24	0,24%
Vesikur	8.484.865,12	0,22%
Neupro	7.963.631,24	0,20%
Exelon	7.764.324,51	0,20%
Palexia retard	7.559.310,23	0,19%
Pegasys	7.401.361,18	0,19%
Kaletra	6.655.703,01	0,17%
Reyataz	6.600.576,32	0,17%
Apidra	6.272.184,94	0,16%
Temodal	6.272.021,06	0,16%
Gesamt Top 20	256.228.948,18	6,58%

Festbetragsgeregelte Arzneimittel

Positiv ist ohne Zweifel der hohe Anteil an Arzneimittelverordnungen zu bewerten, die unter Festbetrag stehen, der Anteil von knapp 80 % ist sicherlich kaum zu erhöhen.

Spezialpräparate

Besonders auffällig ist nach wie vor der hohe Umsatzanteil von sog. Spezialpräparaten, häufig gentechnologisch hergestellte Mittel oder Biologics (s. Tabelle 2.2.7). In diese Gruppe gehören viele Arzneimittel, die zur Behandlung von Krebserkrankungen angewendet werden und die z. T. Tagesdosierungskosten von über 100 Euro aufweisen. Ohne Zweifel haben auch einige dieser sog. Spezialpräparate die Therapie von Krebserkrankungen, Rheumatoider Arthritis, Psoriasis oder Multipler Sklerose verbessert, diese Mittel sind daher in den Bereich der wirklichen therapeutischen Innovationen einzuordnen (z. B. der TNF-Antagonist Humira® oder der Tyrosin-Kinase-Hemmer Glivec®). Für solche Spezialpräparate fallen in der BARMER GEK 1,34 Mrd. Euro an, pro verordneter Packung durchschnittlich 558,90 Euro. Die Top 20 der Spezialpräparate sind in der Tabelle 2.2.7 aufgelistet, hier fehlen allerdings Mittel mit den Wirkstoffen wie z. B. Trastuzumab, Bevacizumab oder Ranibizumab, die typischerweise in Rezepturen benutzt werden. Demgegenüber kostet die Arzneimittelpackung außerhalb der Spezialpräparate nur 34,30 Euro. Dies bedeutet aber auch, dass pharmazeutische Hersteller in den letzten Jahren die Vermarktung solcher sog. Spezialpräparate forcieren, weil im Segment der „einfachen“ chemisch-synthetisierten Arzneimittel kaum noch Innovationen auf den Markt kommen und dieser Bereich von den Generika dominiert wird. Und die Prognose ist sicherlich berechtigt, dass sich insbesondere der Bereich der sog. Spezialpräparate in den kommenden Jahren noch mehr als schon jetzt zum Ausgabenproblem der GKV entwickeln wird. Es ist aber mit Blick auf diese Präparate besonders wichtig, die Leitlinien zur Behandlung der jeweiligen Krankheiten zu berücksichtigen

und die Empfehlungen bezüglich der Reihenfolge der Produkte neben anderen therapeutischen Möglichkeiten einzubeziehen. Diese Mittel sind nur in den seltensten Fällen als Erstmedikation anzusehen. Einsparpotenziale ergeben sich im Bezug auf diese Mittel daher vor allem durch einen rationalen Einsatz, bezogen auf mögliche Alternativen und den Beginn der Therapie.

Tabelle 2.2.7 Top 20 der Spezialpräparate der BARMER GEK im Jahr 2012 (ohne Mittel, die in Rezepturen verarbeitet werden)

Präparate-Kurzname	Ausgaben 2012 in €	Anteil an den Gesamtausgaben in %
Humira	91.983.152,72	2,36%
Enbrel	66.234.215,96	1,70%
Copaxone	47.706.937,67	1,23%
Avonex	46.048.855,77	1,18%
Rebif	45.934.906,75	1,18%
Glivec	37.710.068,78	0,97%
Clexane	35.134.439,54	0,90%
Remicade	28.833.242,51	0,74%
Betaferon	26.350.052,73	0,68%
Truvada	25.528.099,26	0,66%
Revlimid	23.080.865,40	0,59%
Tysabri	19.936.160,21	0,51%
Zytiga	19.317.675,16	0,50%
Neulasta	18.045.145,12	0,46%
Prograf	17.016.077,34	0,44%
Gilenya	15.894.057,36	0,41%
Aranesp	14.453.302,39	0,37%
Incivo	13.988.984,49	0,36%
Tracleer	13.590.659,04	0,35%
Zometa	12.993.894,97	0,33%
Gesamt Top 20	619.780.793,17	15,92%

Ein Exkurs: Generika – Geliebtes Kind des Gesundheitssystems oder Tod der Innovationen?

Die Dominanz der Generika im Verordnungsmarkt der GKV hat immer wieder zu der Frage geführt, ob damit die Forschung für neue und möglichst therapeutisch innovative Arzneimittel verhindert wird, weil die forschenden Firmen in einem solchen Generika-dominierten Arzneimittelmarkt kaum noch Chancen auf die Erwirtschaftung von Gewinnen sehen, die dann wieder in die Forschung fließen. Ohne Zweifel sind in bestimmten Krankheitsbereichen nach wie vor therapeutische Innovationen wünschenswert. Die Entwicklung zeigt aber, dass die forschenden Firmen offenbar unter dem Druck der Generika-Vermarktung ganz andere Wege gegangen sind, die sich nun in einem verstärkten Angebot von sog. Spezialpräparaten zeigen – Umsatzdominanz hier, Verordnungsdominanz dort!

Im Unterschied zum Einsparpotenzial bei den umstrittenen Arzneimitteln erfolgt bei der Substitution durch generikafähige Wirkstoffe – ebenso wie beim Ersatz von teuren Analogpräparaten – ein permanenter Zufluss von Rationalisierungsmöglichkeiten. Sofern der Patentschutz von umsatzstarken Arzneimitteln ausläuft, kann das Einsparpotenzial durch die Generikasubstitution erheblich zunehmen. Allerdings lässt die Erhöhung des Einsparpotenzials für sich betrachtet noch keine Aussagen über die Effizienz der Arzneimittelversorgung zu – auch Generika können wie alle anderen Arzneimittel falsch und falsch dosiert angewendet werden.

Seit dem Jahr 1991 hat sich der Marktanteil von Generika auf dem deutschen Arzneimittelmarkt stark erhöht. Lag er seinerzeit, bezogen auf den Gesamtmarkt in der gesetzlichen Krankenversicherung, noch bei 36,5% der Verordnungen und bei 28,8% der Ausgaben, so stiegen diese Anteile auf 72,9% resp. 35,3%. Und trotz dieses rasanten Anstiegs sind auch im Generikamarkt selber noch erhebliche Einsparungen möglich: Der Arzneiverordnungs-Report 2012 (Schwabe & Paffrath, 2012) weist für das Verordnungsjahr auf etwa 1,4 Mrd. Euro hin, die durch die Ver-

ordnung der kostengünstigsten Varianten von Generika an Wirtschaftlichkeitsreserven bestehen. Solche Berechnungen sind allerdings dadurch schon kaum noch realistisch zu erstellen, weil Einsparungen aus Rabattverträgen nicht öffentlich gemacht und daher nicht berücksichtigt werden können. Deutschland nimmt nach aktuellen Vergleichsstudien wie schon früher einen Spitzenplatz bei den Generika-Verordnungen ein, allerdings zeigen diese Studien auch, dass in vielen anderen europäischen Ländern solche Generika deutlich preisgünstiger angeboten werden – sicherlich eine Folge des relativ hohen Preisniveaus der patentgeschützten Arzneimittel in Deutschland. Genau dies soll sich ja auch durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) und die damit verbundenen Kosten-Nutzen-Bewertungen für neu auf den Markt gebrachte Arzneimittel verändern.

„Ökonomische Innovationen“ in Zeiten eines ausgeweiteten Generikamarktes

Durch den Ablauf von Patenten ergeben sich daher mit der Verordnung von Generika immer neue Rationalisierungsmöglichkeiten. Die Preise von patentfreien Originalpräparaten und Generika gleichen sich allerdings vor dem Hintergrund der marktdominierenden Stellung einiger weniger Hersteller von Generika zunehmend an. Ein vermutlich höheres Einsparpotenzial als im Bereich der Substitution durch Generika besteht derzeit innerhalb des generischen Marktsegments, denn hier findet statt eines Preiswettbewerbs ein intensiver Rabattwettbewerb statt. Die Rabattverträge dominieren derzeit die Versorgung in der GKV, im Prinzip haben alle gesetzlichen Krankenversicherungen solche Rabattverträge abgeschlossen. Damit können zwar Ausgabensenkungen erreicht werden, im Jahre 2011 sanken die GKV-Arzneimittelausgaben um 4 % gegenüber dem Jahr 2010 (-1,17 Mrd. Euro), die Transparenz in diesem Verordnungsbereich ist allerdings gesunken, weil die vereinbarten Rabattnachlässe nicht öffentlich gemacht werden. Zudem muss auch an vielen Rabattverträgen kritisiert werden, dass Wirkstoffe einbezogen werden, deren Austausch-

fähigkeit in Frage steht – Mittel zur Behandlung der Epilepsie oder Schilddrüsenhormonpräparate gehören ebenso dazu wie die Krebsmittel Methotrexat (MTX) oder Tamoxifen. Eine entsprechende Liste als Bestandteil des Rahmenvertrags nach § 129 Abs. 2 SGB V wird von den Vertragsparteien im Augenblick verhandelt, damit nicht die Therapiesicherheit unter der Dominanz einer an dieser Stelle problematischen Einsparphilosophie leidet.

Der Höhenflug der Generika hat aber in den vergangenen Jahren keineswegs dazu geführt, dass die Forschungstätigkeit der pharmazeutischen Hersteller gelitten hätte. Im Gegenteil: Gerade zur Abschottung des Generikawettbewerbs wurden immer wieder Analogpräparate zu dem Zeitpunkt in den Markt gebracht, als das Patent des Vorläuferoriginals ausgelaufen war. Beispiele sind Esomeprazol als patentgeschütztes Original gegenüber den Omeprazol-haltigen Generika, Desloratadin gegenüber Loratadin, Escitalopram gegenüber Citalopram oder Kombinationen wie Inegy® gegenüber den Simvastatin-Generika. Im gleichen Zeitraum, in dem die Generika-Anteile im Gesamtmarkt zu ihrem „Höhenflug“ ansetzten, wurden die meisten neu in den Markt gebrachten Wirkstoffe gezählt – Spitzenreiter war das Jahr 1998 mit 41 Wirkstoffen, in den übrigen Jahren lag die Anzahl der neu angebotenen Wirkstoffe zwischen 17 und 36. Erkennbar war in diesen Jahren allerdings auch, dass „ökonomische Innovationen“, d. h. Me-too- oder Analogprodukte den Markt der patentgeschützten Präparate dominierten – Präparate also, die sich nicht durch einen Zusatznutzen gegenüber dem aus dem Patent gelaufenen erfolgreichen Wirkstoffs auszeichneten, sondern die in einem erfolgreichen Marktsegment durch eine Variation des Moleküls mit einem Folgepräparat weiter auf Erfolgskurs bleiben wollten. Da in der Zeit vor dem Inkrafttreten des AMNOG der Herstellerabgabepreis vom pharmazeutischen Unternehmen ohne Interventionsmöglichkeit von außen festgelegt werden konnte, waren solche patentgeschützten Präparate, und dazu gehörten jede Art von Analogpräparaten, ob aus dem chemisch-synthetisierten Bereich oder aus dem Bereich der Biologicals, das wichtigste „Kapital“ pharmazeutischer Hersteller.

Technologische Innovationen auch durch Generikahersteller

Vielfach wird übersehen, dass auch Generika ein eigenes Innovationspotenzial haben können. So wurden viele Präparate im Hinblick auf die Pharmakokinetik, die Applikationsformen oder mit Blick auf die leichtere Teilbarkeit weiterentwickelt, zudem konnten retardierte Präparate vor allem bei älteren Menschen die Therapieadhärenz verbessern. Und nicht zu vergessen sind in diesem Zusammenhang klinische Studien zur Zulassung bestimmter Mittel bei Kindern, die zu einem zehnjährigen Schutz-zertifikat solcher schon generikafähiger Substanzen für den Generika-Hersteller führten.

Ohne Zweifel muss festgestellt werden, dass die klassische Pharmabranche mit sich leerenden Pipelines bei den chemisch-synthetisierten Wirkstoffen und ablaufenden Patenten solcher Mittel zu kämpfen hat. Im Jahre 2012 war für diese Entwicklung ein Höhepunkt prognostiziert: Danach würden Arzneimittel mit einem Umsatzvolumen von 50 Mrd. Dollar weltweit ihren Patentschutz verlieren, 2013 wird das Auslaufen von Patenten Mittel mit einem Umsatzvolumen von 20 Mrd. Dollar betreffen, 2020 entspricht dies einem Umsatzsegment von 9 Mrd. Dollar. Davon profitiert auf der einen Seite die Generikabranche, auf der anderen Seite aber auch der Biotechnologie-Sektor, der sich mehr und mehr als Innovationslieferant für die forschenden Hersteller positioniert. Auf diese Weise kommt es zu Innovationen in Bereichen, wo die klassische Arzneimittelforschung an Grenzen stößt.

Wer nicht forscht, wird abgehängt!

Daher ist die These keinesfalls falsch, dass gerade prosperierende Generikamärkte dazu führen, die Pharmaforschung neu aufzustellen. Dabei spielen auch neue Geschäftsmodelle eine wichtige Rolle: Es wird nicht mehr in den eigenen Einrichtungen geforscht, vielmehr werden Biopharmazeutika oder Biologicals von Unternehmen, die sich auf die Herstellung

großer Eiweißmoleküle spezialisiert haben, einlizensiert und zur klinischen Marktreife gebracht. Dies zeigt sich vor allem im Bereich der Onkologie, wo mehr und mehr Wirkstoffe biologischer oder gentechnologischer Herkunft eingesetzt werden, die als Innovationen zu hohen Preisen angeboten werden – unter diesen Mitteln ist ohne Zweifel Glivec® eines der herausragenden Beispiele: In der GKV entfielen Ausgaben von rund 250 Mio. Euro auf diese Mittel. Daneben sind z. B. Tarceva® oder Sunitinib als weitere Tyrosinkinasehemmer zu nennen. Damit solche Innovationen angeboten werden können, muss auch ein Verständnis von der Krankheit und den Behandlungsmöglichkeiten auf biochemischer und biomolekularer Ebene entstehen – auch dies sind innovative Prozesse, die durch den Marktdruck gefördert werden. Denn nach wie vor gilt: Wer nicht forscht, wird abgehängt!

Insofern ist ein wachsender Generikamarkt eine Herausforderung für die forschenden Hersteller, die mit ihren Möglichkeiten Therapieoptionen anbieten, die Neuland betreten. Dass es in diesem Bereich zu Rückschlägen kommen kann, ist nicht vermeidbar. Dass aber dieser neue Forschungsbereich auch bei manchen Substanzen und Präparaten mit einem therapeutischen Fortschritt einhergeht, ist auch unbestritten. Es geht um den Wettbewerb für einen möglichst großen und nachweisbaren patientenorientierten Nutzen – und da hat der Generikamarkt offenbar nicht behindernd, sondern fördernd gewirkt. Solche Präparate mit einem nachweisbaren Zusatznutzen werden auch unter AMNOG-Bedingungen Erfolge im Markt haben. Analog- und Me-too-Präparate haben wir nie gebraucht, sie behindern letztlich nur die Transparenz und sind eine Falle für die Ärztinnen und Ärzte, die dem Irrtum erliegen, dass mit neuen und patientengeschützten Präparaten zwangsläufig ein therapeutischer Fortschritt verbunden wäre.

Generika sind daher letztlich der Ausgangspunkt für einen Wettbewerb um Wirtschaftlichkeit und therapeutischen Fortschritt. Darum gilt auch die Empfehlung für die verordnenden Ärztinnen und Ärzte: Da, wo es mög-

lich und sinnvoll ist, sollten Generika angewendet werden, um da, wo es notwendig ist, auch teure neue Mittel mit einem Zusatznutzen für die Patientinnen und Patienten einsetzen zu können. Headroom for Innovation – das ist die Philosophie, die mit der Verordnung von Generika verbunden ist. Jedes der Marktsegmente hat daher nicht nur seine Berechtigung, sondern auch seine Funktion: Die Innovationstätigkeit der Pharmazeutischen Hersteller hätte sich ohne den Druck der Generikakonkurrenz nicht in der jetzt zu beobachtenden Dynamik entwickelt. Insofern behindern Generika nicht die Innovationsanstrengungen, sie fördern sie vielmehr. Und wenn das AMNOG dann noch den Zusatznutzen honoriert, haben wir endlich die Zeiten der rein „ökonomischen Innovationen“ überwunden und einen echten Wettbewerb um therapeutische Effizienz erreicht.

Der Anteil der Großpackungen wächst weiter

Betrachtet man die Verteilung der Packungsgrößen bei allen Arzneiverordnungen, die zu Lasten der BARMER GEK abgerechnet wurden, so fällt, wie schon in den Jahren zuvor, ein zunehmender Anteil von Großpackungen (N3) auf. Entfielen auf dieses Packungssegment im Jahre 2011 noch 52,6%, so ist dieser Anteil im Jahre 2012 auf 54,2% angestiegen. „Verlierer“ waren die N1- und N2-Packungen, deren Anteil von 22,6 bzw. 24,8% auf 21,8% bzw. 24,0% zurückgegangen ist. Die N3-Packungen haben damit um 1,2% zugelegt. Dies kann im Rahmen der Versorgung chronischer Erkrankungen durchaus erklärbar und auch wirtschaftlich sein, zumal auch Patientinnen und Patienten wegen der Zuzahlungsregelungen durch die Verordnung von Großpackungen relativ weniger belastet werden als bei der Verordnung einzelner kleinerer Packungen. Es kann aber auch bedeuten, dass wegen der niedrigen Generikapreise, vor allem im Rahmen von Rabattverträgen, sorgloser mit Großpackungen bei Verordnungsbeginn therapiert wird, obwohl gerade zu Beginn einer Therapie wegen möglicher Verträglichkeitsprobleme die Verordnung einer kleineren Packung sinnvoller erscheint, damit der „Verlust“ bei einer Therapieveränderung nicht so groß ausfällt. Erst wenn der Nutzen der Therapie

bei chronisch zu behandelnden Krankheiten klar und die Verträglichkeit gegeben ist, sollten Ärztinnen und Ärzte im Rahmen der dauerhaft notwendigen Therapie auf die im Vergleich zu kleineren Packungen meist wirtschaftlichen Großpackungen umstellen. Es wäre ein durchaus negativer Begleiteffekt, wenn durch die Rabattverträge nicht nur die Preissensibilität, sondern auch die Mengensensibilität der Ärztinnen und Ärzte litte. Dieser unaufhaltsam erscheinende Anstieg der Großpackungen N3 sollte daher weiterhin beobachtet werden. Derzeit werden vor allem Arzneimittel mit den Wirkstoffen Sotalol, Captopril, Diltiazem, Atenolol, Enalapril, Levothyroxin oder auch Tamoxifen in den Großpackungen N3 verordnet (s. Tab. 2 im Anhang).

Abbildung 2.2.6 Verteilung der verordneten Packungsgrößen der BARMER GEK 2011 und 2012

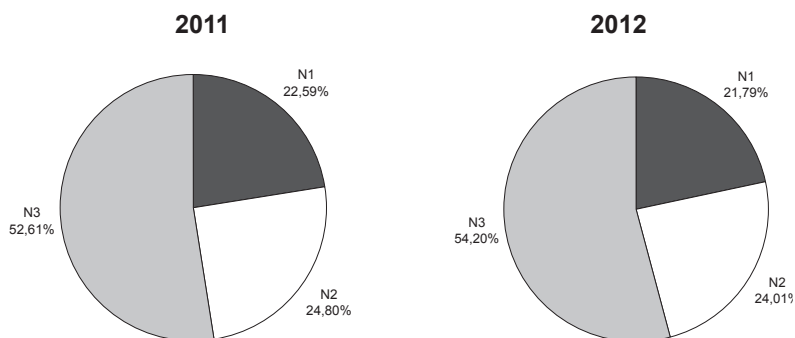


Tabelle 2.2.8 Anzahl verordneter Packungen nach Packungsgrößen in den Jahren 2011 und 2012 der BARMER GEK (Anzahl Präparate mit Normgröße 2011: 49.904 und 2012: 50.932)

Packungsgröße	2011	(Anteil in %)	2012	(Anteil in %)	Änderung zum Vorjahr in %
N1	16.987.174	(22,59%)	16.095.335	(21,79%)	-5,25
N2	18.646.555	(24,80%)	17.733.203	(24,01%)	-4,90
N3	39.559.460	(52,61%)	40.038.023	(54,20%)	+1,21
Gesamt	75.193.189		73.866.561		-1,76

Ausgaben sind abhängig vom Alter und vom Geschlecht

Schon an Hand der Tabelle 2.2.1 konnte gezeigt werden, dass die verordneten Mengen und die Ausgaben abhängig sind vom Alter und Geschlecht der Patientinnen und Patienten. Die BARMER GEK ist ohne Zweifel eine „Frauenkasse“ mit einem durchschnittlich höheren Alter als z. B. in der gesamten GKV. Insgesamt verteilen sich die Versicherten auf 58 % Frauen und 42 % Männer (s. Tab. 1 im Anhang). In der Abbildung 2.1.1 und Tabelle 2.2.9 wird auch erkennbar, dass die BARMER GEK vor allem mehr Frauen und mehr Männer im höheren Alter versichert. Wenn dann trotz leichter Erhöhung der Versichertenzahlen ein Rückgang der Arzneimittelausgaben erreicht werden konnte, spricht dies durchaus für die Umsetzung von Strategien, mit denen eine wirtschaftliche Arzneimittelversorgung erreicht werden kann.

Seit langem bekannt sind die asymmetrischen Verteilungsmuster für die Arzneimittelausgaben im Bezug auf den Anteil der Patientinnen und Patienten resp. der Versicherten (s. Tabelle 2.2.10 und Abbildung 2.2.7). So entfallen 30 % aller Arzneimittelausgaben auf 0,8 % der Versicherten, die als Patientinnen oder Patienten überhaupt Arzneimittel bekommen. Nimmt man die Versichertenanzahl insgesamt als Bezugsgröße, so entfallen diese 30 % der Gesamtausgaben in Höhe von 3,89 Mrd. Euro (siehe ²⁾ Seite 27) auf nur 0,6 % der Versichertenpopulation der BARMER GEK.

50 % der Ausgaben entfallen auf 4 % der Versicherten, die Arzneimittel bekommen haben, 80 % entfallen auf 20 % der Arzneimittelpatienten. Dies zeigt ebenso, dass nur ein kleiner Teil der Patientinnen und Patienten durch die Selbstbeteiligung im Arzneimittelbereich, auch Einnahmen der GKV, in Anspruch genommen wird. Ob dies, trotz der Überforderungsklauseln, immer als sozialverträglich gewertet werden kann, dass Versicherte, die viele Arzneimittel benötigen, weil sie offenbar unter schweren oder chronischen Krankheiten leiden, auch mit hohen zusätzlichen Selbstbeteiligungsanteilen belastet werden, sollte Grund genug für Diskussionen über Alternativen sein.

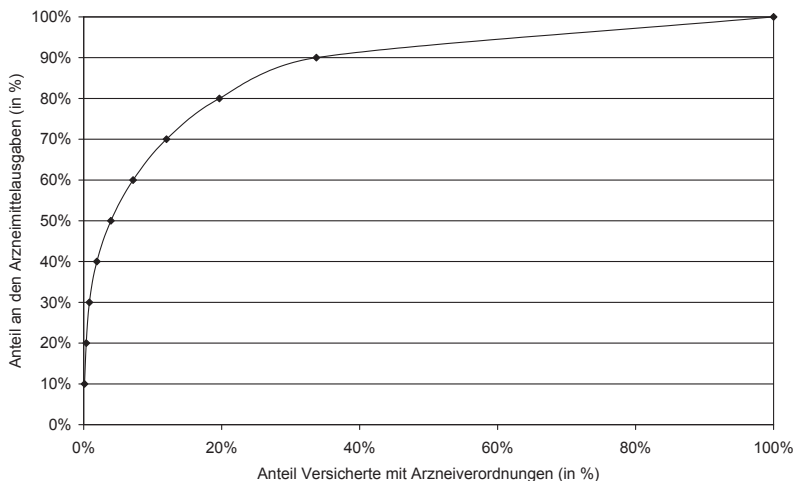
Tabelle 2.2.9 Übersicht der Altersverteilungen bei der BARMER GEK (Stichtag 01.07.2012 KM6-Statistik) und der GKV (Stand 16.11.2012 KM6-Statistik im Jahr 2012)

Altersgruppen	GKV 2012	Anteil in %	BARMER GEK 2012	Anteil in %
Männer				
0 bis unter 15	4.566.044	13,89	521.238	14,51
15 bis unter 20	1.827.921	5,56	215.480	6,00
20 bis unter 25	2.101.706	6,39	246.027	6,85
25 bis unter 30	2.129.348	6,48	238.540	6,64
30 bis unter 35	2.078.974	6,32	228.445	6,36
35 bis unter 40	1.867.086	5,68	176.779	4,92
40 bis unter 45	2.333.793	7,10	212.322	5,91
45 bis unter 50	2.833.254	8,62	267.693	7,45
50 bis unter 55	2.647.855	8,05	265.355	7,39
55 bis unter 60	2.230.981	6,79	244.252	6,80
60 bis unter 65	1.975.940	6,01	229.244	6,38
65 bis unter 70	1.556.321	4,73	192.872	5,37
70 bis unter 75	1.942.173	5,91	231.323	6,44
75 bis unter 80	1.433.406	4,36	161.842	4,51
80 bis unter 85	842.817	2,56	94.302	2,63
85 bis unter 90	379.405	1,15	48.046	1,34
90 und mehr	131.265	0,40	17.752	0,49
Gesamt	32.878.289		3.591.512	
Frauen				
0 bis unter 15	4.336.010	11,77	494.766	9,79
15 bis unter 20	1.735.322	4,71	207.262	4,10
20 bis unter 25	2.072.831	5,63	266.208	5,27
25 bis unter 30	2.155.108	5,85	271.161	5,36
30 bis unter 35	2.177.162	5,91	271.843	5,38
35 bis unter 40	2.022.669	5,49	251.549	4,98
40 bis unter 45	2.561.518	6,95	330.716	6,54
45 bis unter 50	3.087.331	8,38	432.193	8,55
50 bis unter 55	2.903.065	7,88	426.168	8,43
55 bis unter 60	2.494.252	6,77	392.849	7,77
60 bis unter 65	2.282.461	6,20	368.674	7,29
65 bis unter 70	1.856.351	5,04	318.256	6,30
70 bis unter 75	2.403.758	6,53	398.490	7,88
75 bis unter 80	1.939.322	5,26	272.178	5,38
80 bis unter 85	1.371.714	3,72	166.418	3,29
85 bis unter 90	936.855	2,54	127.050	2,51
90 und mehr	502.198	1,36	70.814	1,40
Gesamt	36.837.927		5.066.595	

Tabelle 2.2.10 Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2012

Anteil an den Arzneimittelausgaben Gesamt: 3.892.156.783,52 €	Anteil Personen mit Arzneimittelausgaben (n=6.968.406)		Anteil Versicherte (n=9.109.723)
10%	0,11%	(n=7.882)	0,09%
20%	0,37%	(n=25.677)	0,28%
30%	0,82%	(n=57.141)	0,63%
40%	1,90%	(n=132.237)	1,45%
50%	3,94%	(n=274.598)	3,01%
60%	7,15%	(n=498.372)	5,47%
70%	12,00%	(n=836.502)	9,18%
80%	19,66%	(n=1.369.903)	15,04%
90%	33,72%	(n=2.349.793)	25,79%
100%	100,00%	(n=6.968.406)	76,49%

Abbildung 2.2.7 Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2012



2.2.1 Und was wird verordnet?

Zur Evidenz und Effizienz des BARMER GEK Arzneimittelmarktes

Es kann kein Zweifel daran bestehen, dass Arzneimittel mit nachgewiesenem Nutzen, wenn sie richtig angewendet werden, zu den wirksamsten Instrumenten ärztlicher Hilfe gehören, von denen Patientinnen und Patienten profitieren. Sie werden sowohl bei akuten Gesundheitsstörungen und chronischen Krankheiten eingesetzt, zur Verhinderung und Verzögerung kurzfristiger und ferner Krankheitskomplikationen und im Rahmen einer rein palliativen Schmerztherapie. Die präventive Zielrichtung zur Minderung der Wahrscheinlichkeit schwerwiegender Hypertonie- bzw. atherothrombotisch bedingter irreversibler Endzustände wie Schlaganfall oder Herzinfarkt stellt in den westlichen Gesellschaften versorgungsepidemiologisch eines der umfangreichsten ambulanten Anwendungsfelder für Arzneimittel dar. Die Vergrößerung des Primärversorgungsbereichs und des Bereichs der sekundären fachärztlichen Versorgung bei gleichzeitiger Reduzierung und Konzentration der Krankenhäuser auf die stationäre Akut- und Notfallbehandlung sowie auf schwerwiegende Komplikationen bei chronischen Erkrankungen wird ohne Zweifel den Anteil und die Bedeutung der ambulanten Arzneimitteltherapie gegenüber der derzeitigen Situation erhöhen.

Dabei soll allerdings nicht außer Acht gelassen werden, dass insbesondere in Gesellschaften höherer Lebenserwartung die Dauer der Behandlung chronischer Krankheiten ansteigt. Die Menschen leiden dann über viele Jahre ihres Lebens an Bluthochdruck, Diabetes oder anderen chronischen Erkrankungen und werden dementsprechend auch länger behandelt. Arzneimittel sind also jahrelange Begleiter chronisch kranker Menschen. Arzneimittel „kontrollieren“ bestenfalls die Krankheit, ohne sie letztlich heilen zu können. Dieses als „failure of success“ bezeichnete Phänomen zeigt, dass als Folge des demographischen Wandels mehr Arzneimittel bei chronischen Erkrankungen länger zur Anwendung kommen werden

als derzeit, falls es nicht zu einer Verringerung der Lebensjahre unter Krankheitsbelastung kommt („compression of morbidity“). Dies muss vor allem dort versucht werden, wo die Prävalenz von Krankheiten durch Prävention verringert werden kann (bei vielen alterskorrelierten Erkrankungen wie Herz-Kreislauf- oder Stoffwechselkrankheiten wie Bluthochdruck oder Typ-2-Diabetes). Altersbedingte Leiden aus dem Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen (vor allem Demenz, aber auch die Parkinson Krankheit) können bisher nicht verhindert werden, mit steigender Lebenserwartung wird ihre Prävalenz ansteigen. Die Hoffnungen vieler an schwerwiegenden bisher nur symptomatisch behandelbaren Krankheiten leidender Patienten richten sich auf die Entwicklung neuer Medikamente. Erwartet werden in naher Zukunft z. B. Neuentwicklungen gegen Demenz oder auch bösartige Erkrankungen. Der Anteil gentechnisch entwickelter Medikamente ist ständig im Wachsen begriffen, und von den derzeit im vorklinischen oder klinischen Prüfstadium befindlichen Wirkstoffen ist jeder vierte gentechnischer Herkunft.

Der Einsatz von Pharmaka in der medizinischen Versorgung bewegt sich im Spannungsfeld der Problemfelder Qualität und Kosten. Über-, Unter- und Fehlversorgung liegen bei der Anwendung von Arzneimitteln dicht bei der „richtigen“ Therapie. Die zu häufige Antibiotikagabe für Kinder im Zusammenhang mit den meist viral ausgelösten Infektionen der oberen Atemwege (Glaeske et al., 2012) ist ebenso ein Beispiel für Über- und Fehlversorgung wie z. B. die dauerhafte Verordnung von Beruhigungs- und Schlafmitteln für Frauen, die längst von diesen Mitteln abhängig geworden sind (Janhsen & Glaeske, 2002). Andererseits ist die noch immer nicht ausreichende Versorgung von Asthmapatientinnen und -patienten mit inhalativen Kortikosteroiden oder die zurückhaltende Therapie mit Bisphosphonaten bei Osteoporose als Hinweis auf Unterversorgung zu bewerten (Häussler et al., 2006).

Neben den schon vorhandenen effektiven Arzneimitteln zur Behandlung chronischer Erkrankungen erweitern vor allem die gentechnologisch her-

gestellten Biologicals und Biosimilars die Möglichkeiten, schwere Erkrankungen, die bislang bei Exacerbationen häufig einen stationären Aufenthalt notwendig machten, auch ambulant behandeln zu können, zudem erhöhen sie die Überlebenszeit vieler Patienten mit Krebs- oder Autoimmunerkrankungen und damit die Notwendigkeit, die Arzneimitteltherapie auch 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.

Insbesondere der ambulante Versorgungssektor steht seit Jahren unter dem Druck, die Pharmakotherapie zu rationalisieren und in diesem Kontext auch Medikamentenkosten einzusparen, zumal von wissenschaftlicher und politischer Seite sowie den Ausgabenträgern in der GKV noch erhebliche Rationalisierungsreserven beim Arzneimitteleinsatz vermutet werden. Daneben gibt es jedoch auch Versorgungslücken, die durch die Implementierung von Leitlinien reduziert werden sollen. Die Versorgungsforschung kann allerdings in diesem Zusammenhang auf der Basis von Sekundärdatenanalysen wertvolle Beiträge liefern. Daher sollte gerade dieser Forschungsbereich auf der Basis von Kassendaten in der Zukunft noch stärker als bislang gefördert werden.

Wenn aber Arzneimittel im Bezug auf Effektivität und Effizienz Vorteile im Versorgungssystem mit sich bringen, weil z. B. teurere Versorgungskonzepte (z. B. operativ oder stationär) substituiert werden, ist nicht die absolute Größenordnung der Ausgaben als Basis für eine kritische Betrachtung heranzuziehen, vielmehr hat eine sektorübergreifende Bewertung einer möglichen Effizienzoptimierung im Mittelpunkt zu stehen. Die sektoral getrennte Betrachtung der Arzneimittelausgaben verstellt dann eher den

Blick auf das Wesentliche: Die Frage ist nicht allein, wieviel geben wir für die Arzneimittelversorgung aus, sondern welchen Nutzen, sowohl den individuellen wie den monetären, haben Versicherte, Patientinnen und Patienten und das gesamte Versorgungssystem von der jeweiligen Arzneimitteltherapie. Daher stellt sich auch – zugespitzt – die Frage, in welchen Bereichen kann mit Arzneimitteln und in welchen Bereichen muss aber auch an Arzneimitteln gespart werden. Die zentrale Anforderung mit Blick auf die obligatorische Effizienzoptimierung bei begrenzten Mitteln lautet daher, bei jeder Entscheidung zu prüfen, ob sich das angestrebte Therapieziel mit weniger, auch finanziellen, Ressourcen erreichen lässt, ob ein besseres Behandlungsergebnis mit den gleichen Ressourcen wie bislang erreichbar ist oder ob bei der Berücksichtigung des therapeutischen Fortschritt ein Mehr an Ressourceneinsatz unvermeidbar erscheint – insgesamt eine keineswegs triviale Abwägung unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz sowie der Forderung nach einer sektorübergreifenden Effizienzoptimierung.

Neu heißt nicht immer innovativ, teurer nicht besser!

Betrachtet man den Nutzen neuer Arzneimittel, so ist eine Differenzierung der Innovationsgrades unverzichtbar – 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 zumindest ein technologischer Vorteil gegenüber den bisher verfügbaren Mitteln gesehen, der den Patientinnen und Patienten eine Therapie erleichtert (z. B. Pflaster- oder Sprayzubereitungen statt Tabletten für Patienten mit Schluckbeschwerden oder Tablettenzubereitungen statt Injektionen) (s. Tabelle 2.2.11). Daraus folgt, dass aber bei rund zwei Fünfteln der Mittel (rund 37 %) kein zusätzlicher Vorteil gegenüber den bisher angebotenen Mitteln anerkannt werden konnte. Die Zulassung bietet eben noch keine

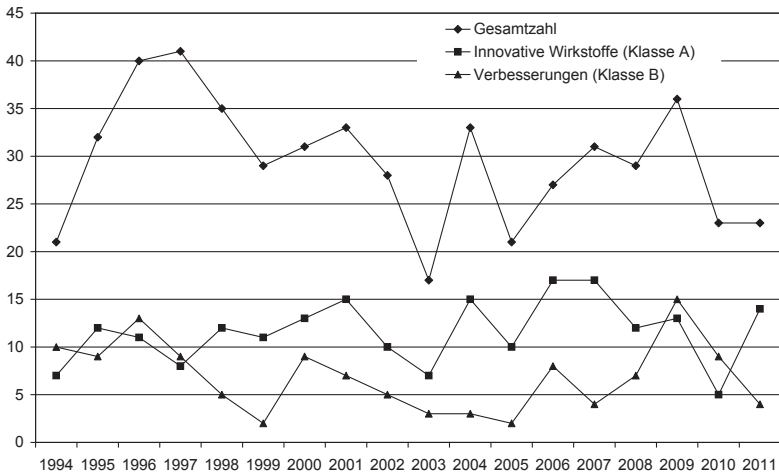
ausreichende Sicherheit für einen nachgewiesenen patientenorientierten therapeutischen Nutzen. Die Abbildung der neu auf den Markt gebrachten Arzneimittel zeigt immer wieder große Unterschiede in den einzelnen Jahren – die Anzahl der neu im Markt angebotenen Mittel schwankt zwischen 17 im Jahre 2003 und 41 im Jahre 1997. Im Jahre 2011 wurden 23 neue Wirkstoffe angeboten. Erstaunlich dabei: Der hohe Anteil von 14 Wirkstoffen (60,9%), die als therapeutische Innovation eingestuft werden. Vier neue Mittel werden als technologisch innovativ bewertet, fünf als Mittel ohne Vorteil gegenüber schon verfügbaren Arzneimitteln. Möglicherweise ist diese durchaus positiv zu bewertende Relation schon ein Hinweis auf die Auswirkungen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes, das am 01.01.2011 in Kraft getreten ist. Mit diesem AMNOG ist eine Kosten-Nutzen-Bewertung auf der Basis der von den Herstellern durchgeführten klinischen Studien verbunden – und je besser die Bewertung dieser Studien ausfällt, umso höher ist die Chance für die Hersteller, im Rahmen der Verhandlungen mit dem Spitzenverband Bund einen „guten“ Preis für ein Arzneimittel mit nachweisbarem Zusatznutzen zu erzielen. Das AMNOG wird daher sicherlich dazu beitragen, die Studienlage für neue Arzneimittel zu verbessern.

Tabelle 2.2.11 Markteinführung innovativer Arzneistoffe mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe

	Gesamtzahl	Innovative Wirkstoffe		Verbesserungen	
		Klasse A	(Anteil in %)	Klasse B	(Anteil in %)
1994	21	7	(33,33%)	10	(47,62%)
1995	32	12	(37,50%)	9	(28,13%)
1996	40	11	(27,50%)	13	(32,50%)
1997	41	8	(19,51%)	9	(21,95%)
1998	35	12	(34,29%)	5	(14,29%)
1999	29	11	(37,93%)	2	(6,90%)
2000	31	13	(41,94%)	9	(29,03%)
2001	33	15	(45,45%)	7	(21,21%)
2002	28	10	(35,71%)	5	(17,86%)
2003	17	7	(41,18%)	3	(17,65%)
2004	33	15	(45,45%)	3	(9,09%)
2005	21	10	(47,62%)	2	(9,52%)
2006	27	17	(62,96%)	8	(29,63%)
2007	31	17	(54,84%)	4	(12,90%)
2008	29	12	(41,38%)	7	(24,14%)
2009	36	13	(36,11%)	15	(41,67%)
2010	23	5	(21,74%)	9	(39,13%)
2011	23	14	(60,87%)	4	(17,39%)
Gesamt	530	209	(39,43%)	124	(23,40%)

Quelle: nach Fricke & Schwabe, 2012, S. 45, eigene Ergänzungen

Abbildung 2.2.8 Neu eingeführte Arzneimittel der Jahre 1994 bis 2011



Quelle: nach Fricke & Schwabe, 2012, S. 45, eigene Ergänzungen

Die derzeitige Realität des Arzneimittelmarktes

Derzeit sind jedoch nach wie vor die Probleme des Vor-AMNOG-Bestandsmarktes zu erkennen. Die Tabelle der nach Industrieumsätzen führenden Arzneimittel zeigt noch immer Probleme mit Me-too-Präparaten, die einen erstaunlich hohen Umsatz erreichen. Es ist nämlich nicht nachvollziehbar, dass Produkte wie Seroquel[®], Lyrica[®] oder Inegy[®] trotz vieler Publikationen, die ihren therapeutischen Wert in Frage stellen, noch so häufig verordnet werden, dass sie auf den vorderen Rängen der Top 20 in Deutschland genannt sind (s. Tabelle 2.2.12).

Tabelle 2.2.12 Industriegesellschaften der führenden Arzneimittel in Deutschland im Jahr 2012 (ohne Tumormittel in Zubereitungen)

Rang	Präparat (Wirkstoff)	Anwendungsgebiet	Umsatz 2012 in Mio. Euro	[+/-] 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)	Krebs (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	+ 294,2
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)	Krebs (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)	Thromboseprophylaxe	126,0	- 8,6
20	Zytiga (Abirateron)	Prostatakrebs	124,9	+ 608,6
Gesamtmarkt Industriegesellschaften 2012			26.768,3	+ 1,7
Gesamtpackungsmarkt 2012			1,47 Mrd. Packungen	- 4,1

Quelle: nach IMS, 2013

Tabelle 2.2.13 Die größten Pharmakonzerne der Welt nach Umsatz im Jahr 2012

Rang 2012	(Rang 2011)	Unternehmen	Land
1	(2)	Novartis	Schweiz
2	(1)	Pfizer	USA
3	(3)	Merck & Co.	USA
4	(4)	Sanofi	Frankreich
5	(6)	Roche	Schweiz
6	(7)	Glaxo-Smith-Kline	Großbritannien
7	(5)	Astra-Zeneca	Großbritannien
8	(8)	Johnson & Johnson	USA
9	(9)	Abbott	USA
10	(10)	Teva	Israel

Quelle: nach IMS, 2013

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

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

Die BARMER GEK Top 20

Die umsatzstärksten Mittel sind natürlich auch in den Top-Listen der BARMER GEK-Verordnungen wiederzufinden, wobei positiv zu vermerken ist, dass z. T. deutliche Umsatzeinbußen stattgefunden haben. So hat das Mittel Seroquel® 30 % Einbußen gegenüber dem Vorjahr zu verzeichnen, liegt aber noch immer auf Platz 11 der ausgabenstärksten Arzneimittel. Auch Inegy hat seinen Vorjahresplatz nicht mehr halten können, der Umsatz sank um 12,7%. Andererseits hat Lyrica® hinzugewonnen – um 5,8%. Einbußen mussten auch Kombinationspräparate zur Behandlung von Asthma wie Symbicort® oder Viani® hinnehmen, zu Recht, wie ein Blick in die Literatur zeigt. Hier werden solche fixen Kombinationen nachteiliger bewertet als die freie Kombination von Beta-2-Sympathomimetika und inhalierbaren Corticosteroiden. Cymbalta® ist mit positiven Steigerungsraten aufgeführt – ein Me-too, das durch Venlafaxin-haltige Generika substituierbar ist. Es ist zu hoffen, dass eine nach den AMNOG-Kriterien durchgeführte Kosten-Nutzen-Bewertung des Bestandsmarktes solche Produkte aus den führenden Verordnungs- und Umsatzrängen hinausdrängt und sie in die Festbetragsgruppe mit Arzneimitteln vergleichbarer therapeutischer Wirkstoffgruppen hineinreguliert. Diese Strategie wurde auch durch eine ergänzende gesetzliche Regelung der Bundesregierung vom 10. April 2013 gesichert (Kabinett beschließt Entwurf eines Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, 10. April 2013). Eine solche Ergänzung war notwendig geworden, weil die Firma Novartis gegen die Anwendung der AMNOG-Prozedur auf dem

Bestandsmarkt geklagt hatte, aber unterlegen war. Diese Bewertung des Bestandsmarktes wird nämlich von pharmazeutischen Herstellern als eine große Gefahr für ihre Umsätze und Profite gesehen. Die ausgabenbelastenden Me-too-Produkte werden durch die Anwendung des AMNOG-Verfahrens auf dem Bestandsmarkt in naher Zukunft aus den Umsatzhitlisten verschwinden. Money for Value – diese Gleichung geht bei solchen Produkten nicht auf!

Tabelle 2.2.14 Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2012 (Top 20 nach Ausgaben (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen)

Präparate-Kurzname	Ausgaben in €	Anteil an den Gesamtausgaben in %	Rang 2012	(2011)
Humira	91.983.152,72	2,36	1	(1)
Enbrel	66.234.215,96	1,70	2	(2)
Copaxone	47.706.937,67	1,23	3	(3)
Avonex	46.048.855,77	1,18	4	(6)
Rebif	45.934.906,75	1,18	5	(4)
Lyrice	41.766.829,88	1,07	6	(7)
Glivec	37.710.068,78	0,97	7	(9)
Spiriva	37.313.743,23	0,96	8	(10)
Symbicort	37.075.791,82	0,95	9	(8)
Clexane	35.134.439,54	0,90	10	(11)
Seroquel	32.170.685,64	0,83	11	(5)
Remicade	28.833.242,51	0,74	12	(14)
Betaferon	26.350.052,73	0,68	13	(13)
Truvada	25.528.099,26	0,66	14	(16)
Revlimid	23.080.865,40	0,59	15	(20)
Lantus	22.620.505,80	0,58	16	(19)
Cymbalta	21.546.582,20	0,55	17	(22)
Viani	21.523.985,36	0,55	18	(15)
Inegy	20.556.846,64	0,53	19	(17)
Novorapid	20.519.506,58	0,53	20	(24)

Me-too-Präparate wie die genannten, plus all der übrigen, die nach wie vor Marktbedeutung haben, sollten durch kostengünstige Präparate substituiert werden – weiter oben war schon darauf hingewiesen worden, dass etwa die Hälfte des Me-too-Umsatzvolumens bei der BARMER GEK in Höhe von 769 Millionen Euro (s. Tabelle 2.2.5) eingespart werden könnte.

Die meisten führenden Mittel auf der Umsatzliste gehören zu den so genannten Spezialpräparaten und können, richtig eingesetzt, Vorteile für Patientinnen und Patienten mit Rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose, Psoriasis oder auch Krebserkrankungen haben.

Bei der Dominanz der Generika-Verordnungen kann es nicht erstaunen, dass bei den führenden Arzneimitteln nach Verordnungen und Tagesdosierungen Präparate aus dem Generika-Bereich die Aufstellungen anführen (s. Tabellen 2.2.15 und 2.2.16). Die genannten Mittel werden typischerweise bei den großen „Volkskrankheiten“ eingesetzt, wie z. B. bei Herz-Kreislaufkrankungen (z. B. Bisoprolol, Metoprolol, Ramipril etc.), bei Magenbeschwerden (z. B. Pantoprazol oder Omeprazol), bei Schmerzen (z. B. Ibuprofen oder Diclofenac) oder bei Schilddrüsenerkrankungen (z. B. L-Thyroxin). Bei den Verordnungen, aber nicht bei den Tagesdosierungen (DDD) ist noch immer Novaminsulfon zu finden (Platz 5 und Platz 9) (s. Tabelle 2.2.15). Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte sollten immer wieder daran erinnert werden, dass dieses Schmerzmittel wegen potenziell gravierender unerwünschter Wirkungen (Agranulocytose, aplastische Anämie, Schock) nur noch bei sonst nicht beherrschbaren Schmerz- und Fieberzuständen eingesetzt werden sollte. Es muss gemutmaßt werden, dass diese Einschränkungen in der ständig steigenden ambulanten Anwendung nicht ausreichend berücksichtigt werden (Böger & Schmidt, 2011) und dass dieser Wirkstoff auch außerhalb der zugelassenen Indikationen eingesetzt wird, ein Off-label-use, der die verordnenden Ärztinnen und Ärzte in schwierige Haftpflichtprozesse verwickeln könnte. Eine Anwendung im stationären Bereich ist wegen der besseren Überwachbarkeit und der raschen Möglichkeit, Gegenmaßnahmen einzuleiten, im Bezug auf die Risiken möglicherweise anders zu bewerten.

Tabelle 2.2.15 Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2012 (Top 20) nach Anzahl der Verordnungen (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen)

Präparate-Kurzname	Anzahl Verordnungen	Anteil an den Gesamtverordnungen in %	Rang 2012	(2011)
Bisoprolol-ratiopharm	1.083.960	1,44	1	(22)
Metoprolol/-succ.-1 A Pharma	976.601	1,30	2	(809)
Ramipril-ISIS	971.921	1,29	3	(2.635)
L-Thyroxin Henning	922.321	1,23	4	(2)
Novaminsulfon Lichtenstein	844.995	1,13	5	(20)
Ibuflam	697.275	0,93	6	(10)
Amlodipin Dexcel	678.218	0,90	7	(2.265)
Euthyrox	576.537	0,77	8	(4)
Novaminsulfon-ratiopharm	573.922	0,76	9	(3)
Diclac	553.428	0,74	10	(14)
Torasemid-1 A Pharma	552.145	0,74	11	(708)
L-Thyrox HEXAL	529.390	0,71	12	(5)
MetoHEXAL/Metosucc HEXAL	477.819	0,64	13	(1)
Simvastatin/Simva Aristo	471.965	0,63	14	(8.751)
Ibuprofen AL	466.129	0,62	15	(8)
Pantoprazol dura	453.128	0,60	16	(459)
SimvaHEXAL	381.739	0,51	17	(6)
Rami Lich comp	345.303	0,46	18	(203)
IbuHEXAL/Ibu Lysin HEXAL	341.007	0,45	19	(9)
Omeprazol Heumann	329.428	0,44	20	(1.429)

Tabelle 2.2.16 Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2012 (Top 20 nach Anzahl der verordneten DDD (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen))

Präparate-Kurzname	verordnete DDD	Anteil an allen verordneten DDD in %	Rang 2012	(2011)
Ramipril-ISIS	211.996.612,00	4,52	1	(1.099)
Elmex Gelee	159.918.006,55	3,41	2	(1)
Amlodipin Dexcel	85.721.060,00	1,83	3	(1.213)
L-Thyroxin Henning	55.914.093,82	1,19	4	(3)
Bisoprolol-ratiopharm	54.732.922,25	1,17	5	(42)
Metoprolol/-succ.-1 A Pharma	53.347.170,78	1,14	6	(706)
Pantoprazol dura	49.543.229,00	1,06	7	(290)
Ramipril HEXAL	47.941.418,02	1,02	8	(2)
Torasemid-1 A Pharma	45.139.617,31	0,96	9	(429)
Simvastatin/Simva Aristo	41.167.219,72	0,88	10	(7.886)
SimvaHEXAL	38.884.285,47	0,83	11	(7)
Pantoprazol HEXAL	36.745.936,00	0,78	12	(5)
Euthyrox	34.622.603,23	0,74	13	(13)
Enalapril AbZ	34.187.650,00	0,73	14	(421)
Rami Lich comp	33.552.910,00	0,71	15	(120)
Omeprazol Heumann	33.350.550,50	0,71	16	(889)
Pantoprazol AL	32.541.198,00	0,69	17	(10)
Thyronajod	30.929.500,00	0,66	18	(15)
L-Thyrox HEXAL	30.833.403,44	0,66	19	(17)
Rami Lich	29.823.820,00	0,64	20	(6)

Was hat sich verändert? Ausgabenveränderungen 2012

In den Tab. 3 und 4 im Anhang sind die Arzneimittel aufgelistet, die gegenüber dem Vorjahr im Jahre 2012 Gewinne und Verluste bei den Ausgaben verzeichneten. Zuwächse hatten erneut die Gruppe der Immunsuppressiva (+12,0%), der Antiviralen Mittel (+12,9%) und Antithrombotische Mittel (+9,7%), bei denen vor allem die Mittel mit den Wirkstoffen Rivaroxaban (in Xarelto®), Dabigatranetxilat (in Pradaxa®) und Ticagrelor (in Brilique®) hohe prozentuale Zuwächsen zeigen – allerdings wegen des aktuellen Markteintritts auf relativ niedriger Ausgangsbasis. Hohe Anstiege hatten auch antineoplastische Mittel und Mittel mit Wirkungen auf den Stoffwechsel (z. B. Enzympräparate). Auch Schmerzmittel gehören noch zu der Gruppe mit Zuwächsen. Verantwortlich dafür ist vor allem die hohe Steigerung von Tapentadol (in Palexia® retard). Dieses sind die Arzneimittelgruppen mit den höchsten Gewinnen und Verlusten. Wie schon in den vergangenen Jahren zeigen die Mittel zur Unterdrückung des Immunsystems die höchsten Wachstumsraten. Dies sind Mittel wie Humira® oder Enbrel®, die bei Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoider Arthritis oder Psoriasis eingesetzt werden, um in schweren Fällen eine Behandlung zu ermöglichen. Mittel bei Augenerkrankungen haben auch auffällig bei den Ausgaben zugelegt, weil mehr und mehr das teure Präparat Lucentis® bei feuchter Makuladegeneration zur Anwendung kommt. Bei den Mitteln, die an Umsatzbedeutung verloren haben, fallen vor allem die Mittel bei säurebedingten Erkrankungen auf (-10,91%). Hier sind in der Zwischenzeit durch die breite Anwendung von Generika erhebliche Einsparungen erzielt worden. Ähnliche Umsatzverluste gehen ebenfalls auf die breite Anwendung als Generika zurück, z. B. bei Mitteln zur Beeinflussung des Lipidstoffwechsels, bei Psychoanaleptika oder auch bei Antibiotika.

Tabelle 2.2.17 Zusammenfassung der Ausgabensteigerungen im Jahr 2012

ATC-Gruppe	Ausgaben in Mio. Euro	Änderung zum Vorjahr in Mio. Euro	Änderung in %
L04 Immunsuppressiva	357,17	+ 38,39	+ 12,04
J05 Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	139,74	+ 16,01	+ 12,94
B01 Antithrombotische Mittel	123,58	+ 10,89	+ 9,66
A10 Antidiabetika	229,30	+ 8,32	+ 3,76
L01 Antineoplastische Mittel	146,34	+ 6,50	+ 4,65
A16 Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	46,01	+ 5,69	+ 14,10
N07 Andere Mittel für das Nervensystem	25,06	+ 5,06	+ 25,33
N02 Analgetika	206,18	+ 4,51	+ 2,24
J06 Immunsera und Immunglobuline	37,67	+ 2,99	+ 8,64
B05 Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	29,10	+ 1,97	+ 7,28
Gesamt Top 10	1.340,15	+ 100,35	+ 8,09

Tabelle 2.2.18 Zusammenfassung der Ausgabenenkungen im Jahr 2012

ATC-Gruppe	Ausgaben in Mio. Euro	Änderung zum Vorjahr in Mio. Euro	Änderung in %
C09 Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angio- tensin-System	249,73	-42,77	- 14,62
N05 Psycholeptika	135,38	-30,26	- 18,27
N06 Psychoanaleptika	147,75	-16,09	- 9,82
R03 Mittel bei obstruktiven Atemwegserkran- kungen	196,87	-9,55	- 4,63
C10 Mittel, die den Lipidstoffwechsel beein- flussen	82,36	-7,37	- 8,21
N03 Antiepileptika	102,23	-6,01	- 5,55
L02 Endokrine Therapie	73,58	-5,84	- 7,35
A02 Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen	98,58	-4,29	- 4,17
G03 Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	54,72	-4,17	- 7,09
B03 Antianämika	42,32	-3,92	- 8,47
Gesamt Top 10	1.183,50	- 130,28	- 9,92

2.2.2 Fazit

Durch den steigenden Anteil der Generikaverordnungen ist die Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung ohne Zweifel verbessert worden. Eine 85 %-Quote im generikafähigen Markt könnte für die BARMER GEK weitere Effizienzreserven haben – rein rechnerisch, ohne die Berücksichtigung der ohnehin schon bestehenden Rabattverträge, wären 150 Mio. Euro unter diesen Bedingungen an Einsparungen denkbar.

Weiterhin wichtig ist die Verringerung der Me-too-Verordnungen. Noch immer entfallen 20 % der Ausgaben auf solche Mittel, die in den meisten Fällen durch bewährte und kostengünstige generisch verfügbare Wirkstoffe substituiert werden könnten. Dazu gehören vor allem die atypischen Neuroleptika, stark wirksame Opioidanalgetika, die Gruppe der Sartane und Sartankombinationen, Mittel bei Neuropathieschmerzen und Statine. Bei einer konsequenten Substitution ließe sich rund die Hälfte der Ausgaben für Me-too-Präparate als Einsparpotenzial erreichen, also etwa 380 Mio. Euro.

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

Zu den Spezialpräparaten, häufig gentechnologische hergestellte Mittel oder Biologicals, gehören viele Arzneimittel, die zur Behandlung von Krebserkrankungen angewendet werden. Auch die Therapie von Rheumatoider Arthritis, Psoriasis oder Multipler Sklerose wurde durch diese Präparate verbessert, diese Mittel sind daher in den Bereich der wirklichen therapeutischen Innovationen einzuordnen. Für solche Spezialpräparate fallen in der BARMER GEK 1,34 Mrd. Euro an, pro verordneter

Packung 558,90 Euro. Demgegenüber kostet die Arzneimittelpackung außerhalb der Spezialpräparate nur 34,30 Euro. Es ist daher mit Blick auf diese Präparate besonders wichtig, die Leitlinien zur Behandlung der jeweiligen Krankheiten zu berücksichtigen und die Empfehlungen bezüglich der Reihenfolge der Produkte neben anderen therapeutischen Möglichkeiten zu berücksichtigen. Einsparpotenziale ergeben sich im Bezug auf diese Mittel somit vor allem durch einen rationalen Einsatz bezogen auf mögliche Alternativen und den Beginn der Therapie.

3 Spezielle Analysen zu einzelnen Indikationsgebieten

3.1 Polypharmazie und kardiovaskuläre Wirkstoffgruppen bei Älteren – eine Einsatzmöglichkeit der Polypill?

Guido Schmiemann, Falk Hoffmann

Einführung

Die demographische Entwicklung führt dazu, dass im Jahr 2060 jeder Dritte (34 %) 65 Jahre oder älter sein wird, die Anzahl der über 80-Jährigen wird von heute vier auf über zehn Millionen Menschen ansteigen. Bei vielen älteren Menschen nimmt die Anzahl der chronischen Erkrankungen zu. Nach den Ergebnissen des telefonischen Gesundheitssurveys durch das Robert Koch-Institut haben 16,4% der über 65-jährigen Frauen und 8,9% der Männer mehr als vier chronische Erkrankungen (RKI, 2011). Neben dem chronischen Rückenschmerz, Arthrose und Diabetes mellitus weisen kardiovaskuläre Erkrankungen (Bluthochdruck, Koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz) die höchste Prävalenz in dieser Altersgruppe auf (van den Bussche et al., 2012). Aufgrund der zunehmenden Morbidität wird auch eine medikamentöse Therapie häufiger eingesetzt, das Resultat ist oftmals eine Polypharmakotherapie (Polypharmazie).

Bereits heute erhalten mehr als 40 % der Patienten über 65 Jahre fünf oder mehr verschiedene Wirkstoffe in einem Quartal (Thürmann et al., 2012). Die Polypharmazie nimmt mit dem Alter zu und wird neben der Anzahl der bestehenden Erkrankungen noch vom Geschlecht und der Anzahl der Behandler beeinflusst. Polypharmazie erhöht das Risiko von Stürzen, Arzneimittelinteraktionen und Krankenhausaufnahmen. Die beiden letzteren beruhen wesentlich auf der mit dem Alter einhergehenden Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion mit z. T. erheblichen Einschränkungen der Metabolisierung und veränderten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Effekten. Je mehr Medikamente ein Patient nimmt, desto

höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass auch potenziell ungeeignete Medikamente eingenommen werden (Hajjar et al., 2007). Weitere Probleme sind die medikamentenbedingten Kosten sowie die durch die Anzahl der verordneten Präparate in aller Regel abnehmende Adhärenz.

Optimale Strategien zur Vermeidung einer Polypharmazie sind weithin unklar. Eine strukturierte Versorgung kann die Rate unangemessener Verordnungen sowie die Zahl medikamentenverursachter Probleme reduzieren (Patterson et al., 2012), ihr Einfluss auf klinische Endpunkte wie die Verringerung von Herzinfarkten, Schlaganfällen oder Tod ist jedoch noch weitgehend ungeklärt. Eine für den ärztlichen Alltag wichtige Hilfestellung besteht mit der 2013 veröffentlichten hausärztlichen Leitlinie „Multimedikation“ der Leitliniengruppe Hessen in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (Leitliniengruppe Hessen & DEGAM, 2013).

Etwa die Hälfte der Patienten mit einer Polypharmazie hat Probleme in Bezug auf die Therapietreue (Adhärenz) (Hajjar et al., 2007). Eine häufig angewandte Strategie, die Adhärenz zu erhöhen, besteht in der Reduktion der Medikamentenanzahl durch den Einsatz von Kombinationspräparaten. So ist die fixe Kombination mehrerer Wirkstoffe ein Standard bei der Behandlung der Hypertonie (z. B. Kombinationen von ACE-Hemmern und Diuretika) oder des Asthma bronchiale (inhalatives Kortikoid und langwirksame Betamimetika).

Das Konzept der Polypill, also die Kombination unterschiedlicher Wirkstoffe in einem Präparat, war zunächst auf die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ausgerichtet (Law et al., 2003). Die Idee der ersten Polypill zielte auf die gleichzeitige Behandlung von vier Risikofaktoren (erhöhtes Cholesterin, Blutdruck und Homozysteinspiegel sowie Thrombozytenaggregationshemmung). Erwartungen, die mit dem Einsatz einer Polypill verknüpft sind, umfassen:

- Eine Verbesserung der Adhärenz,
- eine Reduktion der Kosten und
- eine Steigerung der Effektivität (Reduktion der Mortalität).

Inzwischen werden auch andere Zusammensetzungen einer Polypill zur kardiovaskulären Sekundärprävention oder zur Therapie eines Diabetes mellitus diskutiert.

Ziel

Im Folgenden soll die Häufigkeit einer Polypharmazie bei älteren Versicherten (≥ 65 Jahre) sowie der Einfluss von Alter und Geschlecht untersucht werden. Darüber hinaus soll der Umfang gleichzeitig verordneter kardiovaskulärer Arzneimittel in dieser Patientengruppe dargestellt werden.

Methodik: Datenbasis und Studiendesign

Die Datengrundlage bilden die Versicherten der BARMER GEK, die im Jahre 2012 65 Jahre und älter sind.

In Anlehnung an die Literatur (Bjerrum et al., 1997) definieren wir Polypharmazie als die Verschreibung von mind. fünf verschiedenen Wirkstoffen (jeweils verschiedene ATC-Codes) in einem Zeitraum von drei Monaten. Alle Analysen beschränken sich deshalb auf das 2. Quartal des Jahres 2012 (01.04.2012 bis 30.06.2012).

Das interessierende Merkmal ist zunächst der Anteil Personen mit Polypharmazie. Als Nennerpopulation werden alle Personen definiert, die mindestens einen Tag im entsprechenden Quartal versichert waren. Die Analysen sind nach Alter (65 bis 69; 70 bis 74; 75 bis 79; 80 bis 84; 85 bis 89; 90 bis 94; 95+ Jahre) und Geschlecht stratifiziert. Eine Standardisierung findet nicht statt.

Allgemeine Ergebnisse zu Polypharmazie

Die Untersuchungspopulation umfasst insgesamt 2,1 Mio. Versicherte, die im Durchschnitt 75,2 Jahre alt und zu zwei Dritteln weiblich sind. Diese Versicherten nehmen im Mittel 3,6 Wirkstoffe ein, die durchschnittliche Anzahl der Medikamente ist bei beiden Geschlechtern identisch. Charakteristika der Stichprobe sind in Tabelle 3.1.1 zusammengefasst.

Tabelle 3.1.1 Basischarakteristika und Anzahl eingenommener Wirkstoffe bei BARMER GEK Versicherten \geq 65 Jahre im 2. Quartal 2012

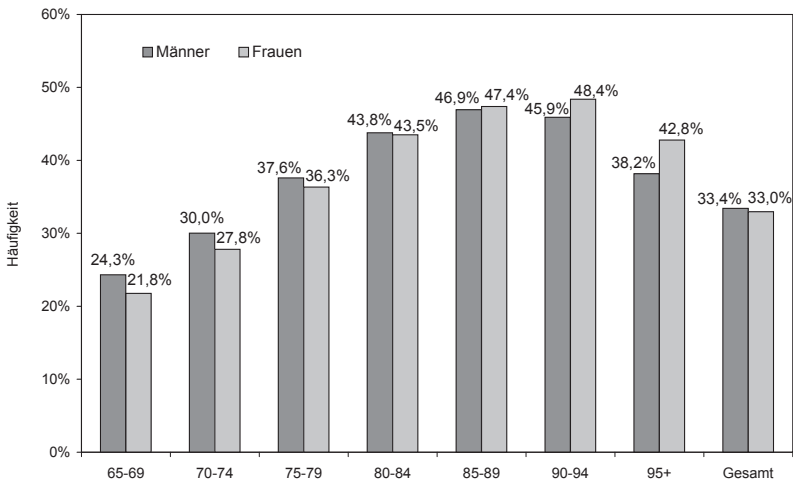
	Gesamt (n=2.121.049)	Männer (n=755.092)	Frauen (n=1.365.957)
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	75,2 (7,2)	74,5 (6,6)	75,6 (7,7)
Alter in Jahren, gruppiert			
65-69	24,2%	25,7%	23,4%
70-74	29,8%	30,8%	29,3%
75-79	20,6%	21,6%	20,0%
80-84	12,5%	12,7%	12,3%
85-89	8,5%	6,6%	9,5%
90-94	3,6%	2,2%	4,5%
95+	0,8%	0,4%	1,9%
Anzahl Wirkstoffe, Mittelwert (SD)	3,6 (3,1)	3,6 (3,2)	3,6 (3,1)
Anzahl Wirkstoffe, gruppiert			
0	16,5%	18,0%	15,6%
1-2	25,9%	24,7%	26,6%
3-4	24,5%	23,8%	24,9%
5-7	21,6%	21,5%	21,6%
8-10	8,2%	8,4%	8,1%
11+	3,4%	3,5%	3,3%

Der größte Anteil der Versicherten erhält ein bis zwei Wirkstoffe im Quartal (24,7 % der Männer und 26,6 % der Frauen). Insgesamt sind 33,1 % der Versicherten \geq 65 Jahre im 2. Quartal 2012 von Polypharmazie betroffen.

Die Verteilung nach Alter und Geschlecht findet sich in Abbildung 3.1.1. Bis zum 84. Lebensjahr ist der Anteil der Männer mit einer Polypharmazie durchgehend höher, im späteren Lebensalter kehrt sich dieses Verhältnis um. Jenseits des 94. Lebensjahres ist eine Polypharmazie bei beiden Geschlechtern rückläufig.

In absoluten Zahlen sind aufgrund der Geschlechterverteilung der BAR-MER GEK deutlich mehr Frauen von einer Polypharmazie betroffen (n=450.324 Frauen; n=252.434 Männer), sie stellen 64 % der Versicherten in dieser Altersgruppe. Betroffene Männer sind durchschnittlich 76,0 Jahre alt (SD 6,8) und nehmen im Mittel 7,3 Wirkstoffe ein (SD 2,5), Frauen sind 77,6 Jahre alt (SD 7,6) und nehmen 7,2 (SD 2,4) Wirkstoffe ein. Von allen Versicherten mit einer Polypharmazie nimmt die Mehrheit fünf bis sieben Wirkstoffe ein (Männer 64 %; Frauen 65 %). der Anteil derjenigen, die acht und mehr Wirkstoffe verordnet bekommt, ist entsprechend geringer (Männer 36 %; Frauen 35 %).

Abbildung 3.1.1 Häufigkeit von Polypharmazie nach Alter und Geschlecht im 2. Quartal 2012



Kardiovaskuläre Medikation bei Polypharmazie und Analysen

Für alle Patienten mit Polypharmazie wurde untersucht, auf welche Wirkstoffgruppen sich die Verordnungen bezogen. Diese Auswertung erfolgt wiederum im genannten Referenzquartal (2. Quartal 2012). Die folgenden Gruppen wurden in die Analyse einbezogen:

- Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker) (ATC: C07A)
- Calciumkanalblocker (Ca-Antagonisten) (ATC: C08, jedoch ohne C08G=Calciumkanalblocker und Diuretika)
- ACE-Hemmer, rein (ATC: C09AA) bzw. Angiotensin-II-Antagonisten (Sartane), rein (ATC: C09CA)
- Diuretika und Fixkombinationen mit Diuretika (ATC: C03=Diuretika; C07B=Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und Thiazide; C07C=Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, und andere Diuretika; C08G=Calciumkanalblocker und Diuretika; C09BA=ACE-Hemmer und Diuretika; C09DA=Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika)
- HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) (ATC: C10AA)
- Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), exkl. Heparin (ATC: B01AC)

Tabelle 3.1.2 Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal Präparate der Wirkstoffgruppen erhalten haben

Wirkstoffgruppe	Gesamt (n=702.758)	Männer (n=252.434)	Frauen (n=450.324)
Betablocker	50,6%	52,8%	49,3%
Ca-Antagonisten	29,0%	30,0%	28,4%
ACE-Hemmer/Sartane	44,0%	47,7%	41,8%
Diuretika und Kombinationen	56,3%	56,8%	55,9%
Statine	32,5%	39,9%	28,4%
TAH	18,8%	25,2%	15,3%

Die am häufigsten eingesetzten kardiovaskulären Präparate in der Population der über 65-Jährigen mit einer Polypharmazie sind die Diuretika und Betablocker, mehr als jeder zweite Versicherte nimmt einen Wirkstoff aus dieser Gruppe ein (s. Tabelle 3.1.2). Demgegenüber werden Präparate zur kardiovaskulären Prävention (Statine, TAH) deutlich seltener verordnet. Geschlechtsunterschiede finden sich in der Gruppe der ACE-Hemmer/Sartane, TAH sowie den Statinen, alle drei werden häufiger bei Männern rezeptiert.

Im Folgenden wird der Anteil Polypharmazie-Patienten mit mind. einer Verschreibung für jede dieser Gruppen näher betrachtet, zudem werden die jeweils fünf häufigsten Wirkstoffe innerhalb dieser Gruppe einzeln ausgewertet (s. Bsp. in Tabelle 3.1.3).

In der Gruppe der Betablocker (s. Tabelle 3.1.3) wird am häufigsten Metoprolol eingesetzt (22,9% erhalten dieses), gefolgt vom Bisoprolol. Deutliche Geschlechtsunterschiede bestehen in den untersuchten Altersgruppen nicht.

Tabelle 3.1.3 Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal Betablocker erhalten haben

Betablocker	Gesamt (n=702.758)	Männer (n=252.434)	Frauen (n=450.324)
Metoprolol (ATC: C07AB02)	22,9%	24,1%	22,2%
Bisoprolol (ATC: C07AB07)	19,4%	19,6%	19,3%
Carvedilol (ATC: C07AG02)	3,0%	3,8%	2,5%
Nebivolol (ATC: C07AB12)	2,9%	3,2%	2,7%
Propranolol (ATC: C07AA05)	0,8%	0,7%	0,9%
Gesamt	50,6%	52,8%	49,3%

Bei den Ca-Antagonisten werden die Vertreter der Dihydropyridine am häufigsten eingesetzt, Amlodipin wird bei insgesamt knapp 18% und damit am häufigsten verschrieben (s. Tabelle 3.1.4). Alle anderen Wirkstoffe haben eine deutlich geringere Bedeutung.

Tabelle 3.1.4 Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal Ca-Antagonisten erhalten haben

Ca-Antagonisten	Gesamt (n=702.758)	Männer (n=252.434)	Frauen (n=450.324)
Amlodipin (ATC: C08CA01)	17,8%	19,3%	17,0%
Lercanidipin (ATC: C08CA13)	3,6%	3,5%	3,6%
Verapamil (ATC: C08DA01)	2,7%	2,2%	3,0%
Nitrendipin (ATC: C08CA08)	2,3%	2,4%	2,3%
Nifedipin (ATC: C08CA05)	1,4%	1,3%	1,4%
Gesamt	29,0%	30,0%	28,4%

In der Gruppe der ACE-Hemmer und Sartane haben Ramipril (19,8%) und Enalapril (6,3%) die größte Bedeutung. Candesartan als das in dieser Gruppe am häufigsten eingesetzte Sartan spielt mit einem Anteil von 4,5% nur eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 3.1.5 Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal ACE-Hemmer/Sartane erhalten haben

ACE-Hemmer/Sartane	Gesamt (n=702.758)	Männer (n=252.434)	Frauen (n=450.324)
Ramipril (ATC: C09AA05)	19,8%	23,0%	18,0%
Enalapril (ATC: C09AA02)	6,3%	7,0%	5,9%
Candesartan (ATC: C09CA06)	4,5%	4,3%	4,5%
Lisinopril (ATC: C09AA03)	3,4%	3,8%	3,2%
Valsartan (ATC: C09CA03)	3,4%	3,4%	3,5%
Gesamt	44,0%	47,7%	41,8%

Diuretika und ihre Kombinationen (s. Tabelle 3.1.6) werden am häufigsten als Monosubstanz eingesetzt, dies bezieht sich sowohl auf die Schleifen-diuretika – Torasemid als am häufigsten eingesetztes Präparat – wie auch auf das Hydrochlorothiazid (HCT). Erst an vierter Stelle folgt ein Kombinationspräparat mit einem ACE-Hemmer. Chlorthalidon als Monopräparat spielt hierzulande kaum eine Rolle und findet sich nicht unter den fünf am häufigsten eingesetzten Wirkstoffen dieser Gruppe.

Tabelle 3.1.6 Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal Diuretika und Kombinationen erhalten haben

Diuretika und Kombinationen	Gesamt (n=702.758)	Männer (n=252.434)	Frauen (n=450.324)
Torasemid (ATC: C03CA04)	18,2%	19,3%	17,6%
Hydrochlorothiazid (ATC: C03AA03)	7,9%	7,8%	7,9%
Furosemid (ATC: C03CA01)	7,1%	7,0%	7,2%
Ramipril+Hydrochlorothiazid (ATC: C09BA25)	6,9%	7,8%	6,4%
Losartan+Diuretika (ATC: C09DA01)	3,6%	4,2%	3,3%
Gesamt	56,3%	56,8%	55,9%

Die Gruppe der Statine (s. Tabelle 3.1.7) wird mit weitem Abstand vom Simvastatin angeführt. Im Durchschnitt bekommt jeder dritte Versicherte mit Polypharmazie einen Wirkstoff aus dieser Gruppe, Männer mit 39,9% deutlich häufiger als Frauen (28,4%).

Tabelle 3.1.7 Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal Statine erhalten haben

Statine	Gesamt (n=702.758)	Männer (n=252.434)	Frauen (n=450.324)
Simvastatin (ATC: C10AA01)	27,8%	34,0%	24,3%
Pravastatin (ATC: C10AA03)	2,2%	2,6%	1,9%
Fluvastatin (ATC: C10AA04)	1,4%	1,9%	1,2%
Atorvastatin (ATC: C10AA05)	1,0%	1,2%	0,9%
Lovastatin (ATC: C10AA02)	0,3%	0,3%	0,3%
Gesamt	32,5%	39,9%	28,4%

Auch bei den Thrombozytenaggregationshemmern finden sich deutliche Geschlechtsunterschiede (s. Tabelle 3.1.8). Männer erhalten häufiger als Frauen eine Verordnung, ASS als Monotherapie spielt die größte Rolle (18,3 % versus 11,4 %). Die Kombination mit Dipyridamol wird nur 1,1 % der Versicherten verordnet, weitere Kombinationspräparate aus dieser Gruppe spielen keine Rolle (z. B. Clopidogrel als Kombinationspräparat).

Tabelle 3.1.8 Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal TAH erhalten haben

TAH	Gesamt (n=702.758)	Männer (n=252.434)	Frauen (n=450.324)
Acetylsalicylsäure (ATC: B01AC06)	13,9%	18,3%	11,4%
Clopidogrel (ATC: B01AC04)	4,4%	6,5%	3,3%
Acetylsalicylsäure und Dipyridamol (ATC: B01AC36)	1,1%	1,4%	0,9%
Cilostazol (ATC: B01AC23)	0,2%	0,3%	0,1%
Ticagrelor (ATC: B01AC24)	0,2%	0,3%	0,1%
Gesamt	18,8%	25,2%	15,3%

Häufige Kombinationen kardialer Wirkstoffe

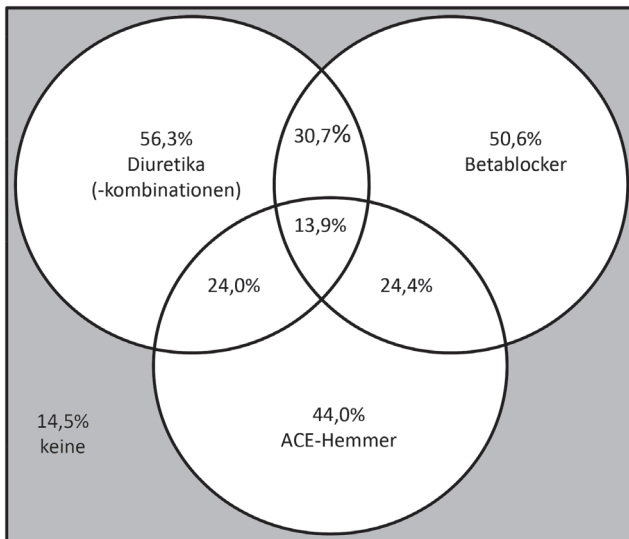
Bei gleichzeitiger Verordnung von zwei Wirkstoffen (s. Tabelle 3.1.9) findet man die Kombinationen von Betablockern und Diuretika (-kombinationen) mit einem Anteil von über 30% am häufigsten. Betablocker und ACE-Hemmer/Sartane werden als Kombination bei 24,4% der Versicherten mit einer Polypharmazie verordnet, ACE-Hemmer/Sartane und Diuretika (-kombinationen) bei 24,0%. Teilweise verbergen sich dahinter bereits Kombinationen von drei Wirkstoffen, da in der Gruppe der Diuretika (-kombinationen) Präparate mit Ramipril + HCT (vgl. Tabelle 3.1.6) einen relevanten Anteil ausmachen.

Die Schnittmenge von drei gleichzeitig verordneten Wirkstoffen aus dem Bereich der Herz-Kreislauf-Medikamente ist als so genanntes Venn-Diagramm in Abbildung 3.1.2 dargestellt. Das außen liegende Rechteck symbolisiert den Nenner, also alle Patienten mit einer Polypharmazie ≥ 65 Jahre. Lediglich 14,5% der Versicherten erhalten keinen der drei Wirkstoffe (Betablocker, ACE-Hemmer/Sartane, Diuretika und -Kombinationen) und knapp 14% erhalten Präparate aller drei Wirkstoffgruppen im Referenzquartal. Die gleichzeitige Verordnung von Statinen oder TAH mit anderen Wirkstoffen tritt im Vergleich zu den in Abbildung 3.1.2 dargestellten Gruppen deutlich seltener auf. So erhalten z. B. 11,7% der Versicherten gleichzeitig Betablocker, Diuretika (-kombinationen) und ein Statin oder 6,7% Betablocker, Diuretika (-kombinationen) und einen TAH.

Tabelle 3.1.9 Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal Kombinationen mehrerer Wirkstoffgruppen erhalten haben

Wirkstoffgruppe	Betablocker	Ca-Antagonisten	ACE-Hemmer/Sartane	Diuretika und Kombinationen	Statine
Betablocker					
Ca-Antagonisten	15,1%				
ACE-Hemmer/Sartane	24,4%	15,2%			
Diuretika und Kombinationen	30,7%	18,5%	24,0%		
Statine	19,2%	10,0%	16,3%	19,1%	
TAH	11,1%	5,5%	9,5%	11,0%	9,4%

Abbildung 3.1.2 Kombination aus Betablockern, ACE-Hemmern und Diuretika (-kombinationen) bei Patienten mit Polypharmazie im 2. Quartal 2012



Fazit

Das Ausmaß der ermittelten Polypharmazie entspricht international bekannten Dimensionen, z. B. aus schwedischen Arzneiregisterstudien. Hovstadius et al. (2011) nennen eine Prävalenz von 38% unter den 70- bis 79-jährigen Schweden, eine repräsentative Befragung der über 65-jährigen GKV-Versicherten in Deutschland kam zu einer Prävalenz von 27,4% (Zok, 2012). Allerdings ergab die schwedische Studie, wie auch andere Registerstudien (Jyrkkä et al., 2009; Haider et al., 2009) einen deutlich ausgeprägten Geschlechtsunterschied, Frauen sind im Gegensatz zu den Daten der BARMER GEK in allen Altersgruppen häufiger von einer Polypharmazie betroffen. Diese Differenz wurde weder in der vorliegenden Analyse noch in der repräsentativen Befragung von Zok (2012) bestätigt.

Ein Einflussfaktor auf das unterschiedliche Ausmaß einer Polypharmazie zwischen den Geschlechtern ist möglicherweise die zunehmende Anzahl von Wirkstoffen, die aus der Verordnungsfähigkeit entlassen wurden. Der Umfang der Selbstmedikation durch freiverkäufliche Präparate (OTC) wird in der Analyse von GKV Daten nicht erfasst, das tatsächliche Ausmaß der Polypharmazie ist daher insgesamt noch höher. Frauen nehmen mehr rezeptfreie Mittel ein als Männer, dieser Unterschied nimmt im höheren Alter noch weiter zu (Zok, 2012). Eventuell spielt auch ein Rückgang der Verordnung geschlechtsspezifischer Wirkstoffe eine Rolle, so sind die Verordnungen im Rahmen der Hormonersatztherapie in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen. Diese Wirkstoffgruppe dürfte in der untersuchten Altersgruppe jedoch nur eine geringe Rolle spielen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verordnung einzelner Wirkstoffgruppen sind bekannt und am Beispiel von Statinen und TAH (häufiger bei Männern) auch in früheren GEK-Reporten beschrieben. In der Altersgruppe der über 65-Jährigen liegt die Prävalenz der KHK bei Frauen mit 18% deutlich unter der der Männer (28%) (RKI, 2011), diese Unter-

schiede in der Krankheitshäufigkeit dürften den Großteil der Differenzen bei der Verordnung von Statinen und TAH erklären.

Die hier beschriebene vergleichbare Häufigkeit bei der Verordnung von Betablockern ist möglicherweise durch die betrachteten Altersgruppen erklärbar und dadurch, dass der (bei Frauen) häufigere Einsatz von Betablockern zur Migräneprophylaxe in den untersuchten Altersgruppen keine Rolle mehr spielt. Insgesamt müssen die geschlechtsspezifischen Aspekte kardiovaskulärer Wirkstoffe auch in Bezug auf ihre klinischen Effekte berücksichtigt werden. So ist beispielsweise bekannt, dass Betablocker bei gleicher Dosis bei Frauen zu einer höheren Plasmakonzentration führen, wodurch das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen steigt (Thürmann, 2006).

Andererseits werden Betablocker bei älteren Patienten nach einem Herzinfarkt bzw. ACE-Hemmer nach Herzinsuffizienz trotz Leitlinienempfehlung häufig nicht verordnet (Leitliniengruppe Hessen & DEGAM, 2013). Somit muss auch beachtet werden, dass es trotz Polypharmazie parallel zu einer Unterversorgung, also einer unterlassenen Therapie trotz Indikation, kommen kann. Insgesamt spielen bei älteren Menschen mit Polypharmazie jedoch auch Überlegungen zur Priorisierung einzelner Medikamente eine Rolle. Hierzu empfiehlt die aktuelle deutsche Leitlinie, dass Patienten zu ihren bevorzugten Therapiezielen und zu (nicht) tolerierbaren unerwünschten Wirkungen befragt werden sollten, um eine individuelle Anpassung der Medikation vornehmen zu können. Bei der persönlichen Prioritätensetzung sollten beispielsweise die Funktions-, Prognose- und Symptomverbesserung sowie die Schmerzlinderung berücksichtigt werden (Leitliniengruppe Hessen & DEGAM, 2013).

Der Einsatz einer Polypill kann jedoch ausschließlich die Adhärenz verbessern, da sich die Anzahl Wirkstoffe und die damit einhergehenden (un)erwünschten Wirkungen im Vergleich zur Gabe der einzelnen Mittel nicht ändern. Während aktuelle Meta-Analysen den Stellenwert einer Polypill

diskutieren (Elley et al., 2012), werden andere Kombinationen, allerdings nicht in einheitlich fixer Dosis, bereits bei einem beträchtlichen Teil der Versicherten verordnet. Mit einem Anteil von 14% erhalten nahezu 100.000 Menschen bereits eine Kombination aus ACE-Hemmer/Sartan, Diuretika (-kombination) und Betablockern. Im Verordnungsalldag kommt dieser Kombination damit eine höhere Bedeutung zu, als den in Studien untersuchten Polypills, die primär Kombinationen mit einem Statin bzw. TAH untersucht haben. Im Gegensatz zu den Polypill-Studien wird ein Großteil der Versicherten diese unterschiedlichen Wirkstoffe vermutlich nicht zur Primärprävention erhalten, sondern eher im Sinne der Behandlung einer Hochrisikogruppe. Das Problem solcher Mittel als fixe Kombinationen dürfte jedoch in der nicht individuell titrierbaren Dosierung liegen. Selbst bei Kombinationen aus Diuretika mit anderen Mitteln gibt es eine ganze Reihe möglicher Dosierungen der einzelnen Wirkstoffe. Für eine Dreifach- oder gar Vierfachkombination dürften diese Schwierigkeiten kaum den praktischen Nutzen aufwiegen, zumal auch klinische Studien zur Wirksamkeit und zum Nutzen mit erheblichen Problemen wegen der Vielzahl der Vergleichsgruppen verbunden sind. Bei einer Kombination mit einem Statin bzw. TAH ist dies deutlich weniger problematisch, weil bei diesen Mitteln üblicherweise ausschließlich eine feste Dosierung eingesetzt wird.

Wichtig in diesem Zusammenhang sind jedoch Studien, die solche freien und fixen Mehrfachkombinationen bei älteren Menschen untersuchen, um die möglichen unerwünschten Ereignisse und Wirkungen sowie Wechselwirkungen besser qualifizieren und quantifizieren zu können. Auf Basis solcher Studien können Leitlinien und Therapieempfehlungen dann das Problem der Multimorbidität und der damit zusammenhängenden Polypharmazie mehr als bisher möglich aufgreifen und dadurch die Therapie-sicherheit verbessern.

Bei der Betrachtung der kardiovaskulären Polypharmazie gilt es die Einschränkungen aufgrund der Verordnungsfähigkeit zu berücksichtigen.

Dies gilt in erster Linie für ASS als den am häufigsten eingesetzten TAH. Zu Lasten der GKV ist ASS nur in der Nachsorge nach Herzinfarkt oder Schlaganfall einsetzbar, andererseits ist ASS so günstig, dass es in gleicher Indikation häufig ohne Rezept erworben wird. Insgesamt wird die Häufigkeit von ASS als Kombinationspartner in einer Polypharmazie durch die Analyse von Verordnungsdaten der GKV vermutlich deutlich unterschätzt.

Zur Methodik der Auswertung bleibt weiterhin anzumerken, dass die Analyse auf Basis von Quartalsverordnungen prinzipiell zu einer Untererfassung führen kann. Eine quartalsübergreifende Analyse führte jedoch in einer vergleichbaren Untersuchung (HKK, 2012) nicht zu größeren Schwankungen in der Anzahl der von einer Polypharmazie betroffenen Patientinnen und Patienten.

3.2 Angina Pectoris – Daten zur Prävalenz und zur Versorgung

Anna Hinrichs, Gerd Glaeske, Roland Windt, Christel Schickanz

Von den rund 860.000 Todesfällen in Deutschland (2010) entfallen 41 % auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen. So starben insgesamt 353.000 Personen, davon 150.000 Männer und 203.000 Frauen an den Folgen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung, vor allem ältere Menschen.

Mit zunehmendem Alter steigt als eine der Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit (KHK) stark an. In Deutschland – ebenso wie in den USA und in den meisten westeuropäischen Ländern – sinkt allerdings seit Beginn der 1980er Jahre die Sterblichkeit an einer KHK. Dies gilt allerdings nicht für die älteren Patientinnen und Patienten, hier steigt die Sterblichkeit nach wie vor an (RKI, 2012). Im Jahre 2050 wird über die Hälfte der Bevölkerung in Deutschland älter als 60 Jahre alt sein. Daher muss insbesondere die Versorgung von älteren Patienten mit KHK altersgerecht und effektiv gestaltet werden, daneben aber auch die Strategien zur Risikoprävention, um die Häufigkeit von KHK zu verringern.

Die KHK kann sich klinisch durch eine Angina Pectoris bemerkbar machen, ihrem Kardinalsymptom. Diese entsteht, wenn ein oder mehrere Herzkranzgefäße verengt sind. Der entsprechende Teil des Herzmuskels wird dadurch nicht mehr ausreichend mit Blut und Sauerstoff versorgt. Dies kann zu plötzlich auftretenden starken Schmerzen in der Herzgegend führen. Die Schmerzen können auch in den linken Arm, den Unterkiefer, den Oberbauch oder den Rücken ausstrahlen. Sie dauern häufig nur wenige Minuten an. Seltener bleibt der Schmerz für längere Zeit bestehen oder tritt schon im Ruhezustand auf. Dann stirbt durch den anhaltenden Sauerstoffmangel meist Herzgewebe ab und es besteht unter anderem die Gefahr, dass es zu einem Herzinfarkt kommt (Thews et al., 2007). Typischerweise wird die Angina Pectoris durch körperliche Anstrengung,

Kälteexposition oder emotionalen Stress ausgelöst. Ein häufiger Trigger sind auch große Mahlzeiten. Der Schmerz dauert etwa eine bis fünf Minuten an und lässt sich durch Nitroglycerin lindern. Ein sekundenweise auftretender, kurzer Brustschmerz ist in der Regel keine Angina Pectoris.

Einteilung der Angina Pectoris

Die Einteilung der Angina Pectoris in klinische Schweregrade erfolgt nach der CCS-Klassifikation, die von der Canadian Cardiovascular Society (CCS) entwickelt wurde:

Tabelle 3.2.1 Klinische Schweregrade der Angina Pectoris

Stadium	Symptome
0	Keine Beschwerden bzw. stumme Ischämie
I	Angina Pectoris nur bei schwerer körperlicher Belastung
II	Geringe Beeinträchtigung durch Angina Pectoris bei normaler körperlicher Belastung
III	Erhebliche Beeinträchtigung durch Angina Pectoris bei normaler körperlicher Belastung
IV	Angina Pectoris bereits bei geringer körperlicher Belastung oder in Ruhe (dann instabil)

Quelle: Campeau, 1976

Epidemiologie der Angina Pectoris

Laut Statistischem Bundesamt (s. Tabelle 3.2.2) führt die chronische ischämische Herzkrankheit (ICD-10-Pos. Nr. I25) mit einem Anteil von 8,3% bzw. 70.557 Sterbefällen die Liste der zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland an.

Einen Herzinfarkt erleiden in Deutschland jedes Jahr etwa 280.000 Menschen. Im Jahr 2011 gab es 52.113 Sterbefälle (Statistisches Bundesamt, 2012; Wiesner et al., 2002).

Tabelle 3.2.2 Die zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland 2011

ICD-10	Rang	Gestorbene	Anteil in %
I25 Chronische ischämische Herzkrankheit	1	70.557	8,3
I21 Akuter Myokardinfarkt	2	52.113	6,1
I50 Herzinsuffizienz	3	45.428	5,3
C34 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	4	43.908	5,2
J44 Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	5	26.018	3,1
I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	6	21.594	2,5
I11 Hypertensive Herzkrankheit	7	21.047	2,5
J18 Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	8	18.014	2,1
C50 Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]	9	17.974	2,1
C18 Bösartige Neubildung des Kolons	10	17.293	2,0

Quelle: Statistisches Bundesamt, 2012

Die Angaben zur Häufigkeit des Symptoms „Brustschmerz“ im allgemeinmedizinischen Kontext schwanken zwischen 0,68 bis 2,7 % (Nilsson et al., 2003; DEGAM, 2011).

Eine Studie aus Deutschland befasste sich 2009 mit der Epidemiologie des Brustschmerzes im Rahmen der hausärztlichen Versorgung mit Bezug auf die zugrunde liegende Ätiologie (Bösner et al., 2009). Eingeschlossen wurden 1.212 Patientinnen und Patienten mit Brustschmerz, damit handelt es sich aktuell um die Studie mit der größten betrachteten Fallzahl zu diesem Thema. 74 Allgemeinärzte zeichneten Symptome sowie die jeweiligen Befunde der Patientinnen und Patienten auf und stellten außerdem Informationen über den weiteren Verlauf zur Verfügung. Ein unabhängiges, interdisziplinär zusammengesetztes Team begutachtete die klinischen Daten jedes Patienten und bestimmte so die wahrscheinliche Krankheitsursache zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung. Folgende wesentliche Ergebnisse wurden gefunden:

- Die Prävalenz betrug 0,7 % und war damit im untersuchten Kontext eher niedrig,
- das mittlere Patientenalter lag bei 59 (35 bis 93) Jahren, Patienten unter 35 Jahre wurden ausgeschlossen,
- 56 % der Patienten waren Frauen.

Mehrheitlich – in knapp 47 % der Fälle – ging der Schmerz von der Brustwand aus („Brustwandssyndrom“). Unter dieser Bezeichnung werden neuromuskuloskeletale Erkrankungen zusammengefasst, welche mit Abstand die häufigste Ursache darstellen. KHK-Diagnosen hatten 14,6 % (11,1 % stabile ischämische KHK und 3,6 % akutes Koronarsyndrom) der Patientinnen und Patienten.

Es wird davon ausgegangen, dass 20 bis 40 % der Allgemeinbevölkerung während ihres Lebens von dem Symptom Brustschmerz betroffen sind. Männer weisen eine höhere Rate koronarer Ereignisse auf (Myokardinfarkt und kardialer Tod) als Frauen. Ein mehrfach demonstrierter Zusammenhang besteht auch mit der sozialen Schichtzugehörigkeit (Ruizomez et al., 2006).

Insbesondere die konsultierten Hausärzte nehmen zu Beginn der Therapie eine wichtige Filterfunktion ein: Entsprechend der niedrigen Prävalenz der KHK sowie der noch selteneren anderen lebensbedrohlichen Erkrankungen behandeln sie die meisten Patienten mit Brustschmerzen zunächst selbst bzw. koordinieren die weitere ambulante Abklärung. Nur bei ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit für einen abwendbar gefährlichen Verlauf sollte – basierend auf der hausärztlichen Einschätzung anhand von Anamnese und körperlicher Untersuchung – eine Über- bzw. Einweisung veranlasst werden (BÄK et al., 2012a).

Für das Auftreten bzw. den Verlauf der KHK ist zudem eine große Zahl von Risikofaktoren identifiziert worden, die folglich für die Versorgung von größter Bedeutung sind: Rauchen, Bewegungsarmut, Fehlernährung,

Übergewicht, genetische Faktoren, Bluthochdruck und Störungen des Lipidstoffwechsels (BÄK et al., 2012a und b).

Medikamentöse Therapie

Zur langfristigen Behandlung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) werden als wichtigste Maßnahme Medikamente eingesetzt. Die verschiedenen Wirkstoffe sollen die Beschwerden lindern, aber auch Folgeerkrankungen vorbeugen. Hier werden vor allem Arzneistoffe folgender Gruppen eingesetzt:

- Nitrate
- Thrombozytenaggregationshemmer: Acetylsalicylsäure und Clopidogrel
- Statine
- Betablocker
- ACE-Hemmer und Sartane
- Calciumkanalblocker

Nitrate:

Präparate aus der Gruppe der Nitrate senken durch die Reduktion von Vor- und Nachlast den myokardialen Sauerstoffverbrauch (Vorlast=Kraft, welche zur Dehnung des Herzens am Ende der Füllungsphase führt; Nachlast=Widerstand, welcher der Kontraktion der Herzmuskulatur entgegenwirkt und damit den Blutausswurf aus den Herzkammern in das Blutgefäßsystem begrenzt).

Schnellwirkende Nitrate wie Glyceroltrinitrat und Isosorbiddinitrat sind als Spray oder Zerbeißkapsel Mittel der ersten Wahl zur Anfallskupierung. Langwirkende Nitrate (Isosorbidmononitrat und Pentaerythryl-tetranitrat, PETN) können Symptomatik und Belastungstoleranz verbessern. Diese werden vorwiegend als Retardformulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung sowie als transdermales Pflaster appliziert.

Der „Nitratoleranz“ (Wirkverlust im Rahmen einer Langzeittherapie mit retardierten oral applizierten Zubereitungsformen oder Nitratpflastern) sollte durch entsprechende Dosierungsvorgaben mit einem nitratfreien Intervall von acht bis zwölf Stunden begegnet werden; in der Nitratpause bleiben kurzwirkende Nitrate wirksam. Keine Toleranzentwicklung verursacht der Arzneistoff Molsidomin. Dessen Wirkung beruht auf einer kontinuierlichen Freisetzung von Stickstoffmonoxid, welche zur Erweiterung der Koronargefäße führt. Wenn Nitrate nicht angewendet werden können oder nicht ausreichend wirksam waren, kann Molsidomin zum Einsatz kommen. Zur symptomatischen Anwendung von Nitraten existieren zahlreiche Studien, die allerdings größtenteils älteren Datums sind (Bassan et al., 1983; Anker et al., 1989).

Die Vorteile dieser Wirkstoffe sind in der langen ärztlichen Erfahrung und der Verfügbarkeit einer großen Auswahl verschiedener Präparate mit unterschiedlicher Pharmakokinetik begründet (BÄK et al., 2012b; Bopp & Herbst, 2008).

Thrombozytenaggregationshemmer (s. auch Kapitel 3.3):

Arzneistoffe aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer verhindern, dass die Blutplättchen (Thrombozyten) verklumpen, sich an den Gefäßwänden anlagern und ein Gefäß verschließen. Zur langfristigen Behandlung der koronaren Herzkrankheit sind zwei Wirkstoffe aus dieser Medikamentengruppe für die Monotherapie zugelassen: Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel, wobei ASS als Wirkstoff ebenfalls in

zahlreichen Schmerzmitteln enthalten ist. Die Behandlung der KHK mit ASS gilt seit vielen Jahren in einer niedrigen Dosierung von 100 mg pro Tag als Standard. Der Wirkstoff ist in Studien gut erprobt: Die regelmäßige Einnahme des Medikaments kann bei Menschen mit Folgeerkrankungen der KHK wie Herzinfarkten und Schlaganfällen vorbeugen und ihre Lebenserwartung erhöhen (Vandvik et al., 2012). Clopidogrel wird vor allem bei Patienten eingesetzt, die ASS nicht vertragen oder andere Kontraindikationen aufweisen. Die Dosierung für Clopidogrel liegt bei 75 mg Wirkstoff pro Tag.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat 2006 untersucht, wie ASS und Clopidogrel im Vergleich abschneiden. Dafür wurden fünf Studien mit fast 20.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern betrachtet. Ausschlaggebend für die Bewertung der Arzneimittel war die sogenannte CAPRIE-Studie, die mit Abstand am größten war. An ihr nahmen über 19.000 Menschen teil, die in letzter Zeit einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten hatten oder von einer fortgeschrittenen pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) betroffen waren und daher für eine Behandlung mit Clopidogrel oder ASS infrage kamen. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wiesen ein Durchschnittsalter von 63 Jahren auf, etwa 70 % waren Männer. Die Dosierung der Medikamente lag in der Studie bei 325 mg ASS beziehungsweise 75 mg Clopidogrel täglich. Die Studie dauerte knapp zwei Jahre. Insgesamt betrachtet war Clopidogrel in der CAPRIE-Studie wirksamer als ASS. Ein klarer Vorteil zeigte sich allerdings nur bei den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit fortgeschrittener pAVK; lediglich bei dieser Patientengruppe war der Nutzen von Clopidogrel etwas größer.

Gerinnungshemmende Medikamente können auch unerwünschte Wirkungen haben – am häufigsten sind Blutungskomplikationen. Vermutet wird, dass Clopidogrel seltener Blutungen auslöst als ASS. Ob sich das Risiko für diese unerwünschte Wirkung durch einen Wechsel von ASS auf Clopidogrel senken lässt, konnte nicht ausreichend durch die oben

genannte Studie belegt werden: Die Probanden in der CAPRIE-Studie erhielten eine viel höhere ASS-Dosis als in Deutschland üblich: Während die Dosierung bei 325 mg pro Tag lag, wird ASS in Deutschland leitliniengemäß in einer Dosis von 100 mg pro Tag oder weniger eingesetzt (IQWiG, 2006).

Weitere Vertreter dieser Wirkstoffklasse sind Prasugrel (Efient®), Ticlopidin und Ticagrelor (Brilique®). Prasugrel ist allerdings nur in Kombination mit ASS bei Personen mit akutem Koronarsyndrom und geplanter PCI zugelassen, Ticagrelor wird ebenfalls nur zusammen mit ASS für Patienten mit instabiler Angina Pectoris sowie Nicht-ST- und ST-Hebungsinfarkt eingesetzt.

Statine:

Statine senken den LDL-Cholesterinwert im Blut. Obwohl sich in den Blutgefäßen zirkulierendes LDL-Cholesterin bei erhöhter Konzentration an den Gefäßwänden ablagern und die Gefäße verstopfen kann, ist unklar, ob der Nutzen für KHK-Patienten einzig auf die Cholesterinsenkung zurückzuführen ist. Da Vertreter dieser Wirkstoffklasse vermutlich auch entzündliche Eigenschaften besitzen, werden sie – unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte – für Patienten mit KHK empfohlen. Aus der Gruppe der Statine sind in Deutschland mehrere Wirkstoffe zugelassen: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin (Livazo®, das einzige Handelspräparat mit diesem Wirkstoff ist in Deutschland nicht mehr im Handel), Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Bei einer Unverträglichkeit gegen ein Statin besteht somit die Möglichkeit, auf einen anderen Wirkstoff umzusteigen; zudem können zur Lipidsenkung weitere Wirkstoffe in Kombination mit einem Statin in geringer Dosis oder als Monotherapie erwogen werden. Zur Verfügung stehen Fibrate, Anionenaustauscherharze sowie Cholesterinresorptionshemmer (Antonopoulos et al., 2012; Bopp & Herbst, 2008).

Häufige Nebenwirkungen einer Statintherapie sind Muskelschmerzen und -entzündungen. Eine äußerst seltene, aber ernsthafte Nebenwirkung ist die sogenannte Rhabdomyolyse, dabei zerfallen die Zellen von Herz- und Skelettmuskeln. Prädisponierende Faktoren für eine Rhabdomyolyse sollten daher vor Therapiebeginn erhoben werden: Reduzierte Nierenfunktion, Hypothyreose, erbliche Myopathien, muskuläres Ereignis nach Gabe von Statinen oder Fibraten, Lebererkrankungen, Alkoholabusus, Patientenalter über 70 Jahre (BÄK et al., 2012b).

Betablocker:

Betablocker vermindern die Herzfrequenz und entlasten dadurch das Herz. Ein Nebeneffekt ist die Senkung des Blutdrucks. Es gibt verschiedene Arten von Betablockern, zur Behandlung von KHK und Angina Pectoris werden die sog. selektiven Betablocker vorgezogen: Sie wirken aufgrund ihrer überwiegenden Blockade von Beta-1-Rezeptoren vornehmlich am Herzen. Hauptvertreter dieser Gruppe sind Bisoprolol und Metoprolol: Die übliche Dosis Bisoprolol liegt bei 2,5 bis 5 mg pro Tag, die von Metoprolol bei 50 bis 100 mg pro Tag. Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) können Betablocker zur symptomatischen Therapie sowie zur Prophylaxe der Angina Pectoris angewendet werden. Wegen der gleichzeitigen Prognoseverbesserung handelt es sich um Medikamente der ersten Wahl. Beim Absetzen der Medikamente muss die Dosis in jedem Fall langsam reduziert werden, da die Mittel sonst zu einem plötzlichen, starken Anstieg des Blutdrucks und des Herzschlags führen können (BÄK et al., 2012b).

Studien zeigen, dass Betablocker die Lebenserwartung von Menschen mit Bluthochdruck und/oder Herzschwäche nachweislich verlängern können. Zudem ist belegt, dass sie das Risiko senken, nach einem Herzinfarkt an Folgeerkrankungen zu sterben (IQWiG, 2013; Freemantle et al., 1999).

ACE-Hemmer und Sartane:

ACE-Hemmer verhindern die Bildung der gefäßverengenden Substanz Angiotensin II, Sartane (= AT1-Antagonisten) blockieren den entsprechenden Rezeptor. Durch die resultierende Erweiterung der Gefäße und die damit verbundene Absenkung des Blutdrucks verringert sich der Widerstand, den die linke Herzkammer während der Systole überwinden muss, um das Blut in den Körperkreislauf zu pumpen (sog. Nachlast-Senkung). Die NVL empfiehlt den Einsatz von ACE-Hemmern für Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion. Die Evidenz zu diesen Indikationen ist – wie auch bei Hypertonie, chronischer Herzinsuffizienz sowie nach akutem Herzinfarkt – unumstritten. Bei einer Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern (häufigste Nebenwirkung ist ein trockener Reizhusten) kommen Sartane infrage (BÄK et al., 2012b; Psaty et al., 1997; Yusuf, 2002).

Calciumkanalblocker:

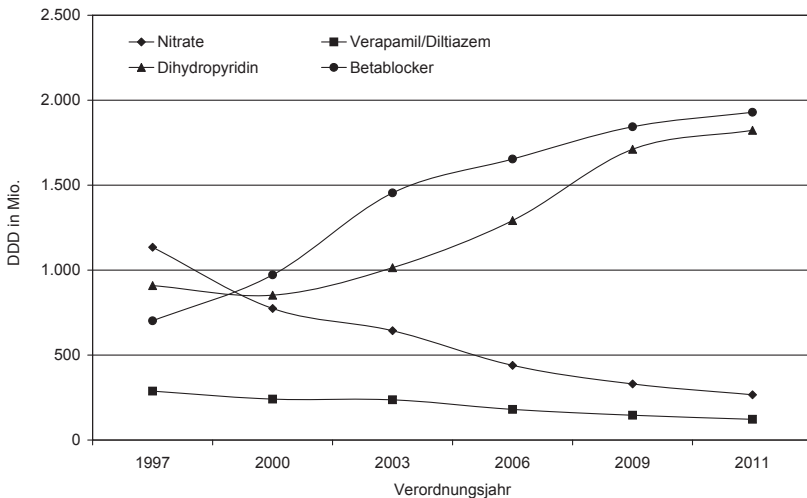
Calciumkanalblocker verhindern den Einstrom von Calcium in die Muskelzellen der glatten Gefäßmuskulatur und bewirken auf diese Weise eine Weitstellung der Blutgefäße. Dadurch sinkt der Blutdruck. Im Rahmen der Angina Pectoris-Therapie können Vertreter dieser Wirkstoffklasse durch Senkung der Nachlast den akuten Sauerstoffbedarf des Herzmuskels verringern sowie Verkrampfungen der Kranzgefäße lösen. Die NVL empfiehlt zur symptomatischen Angina Pectoris-Behandlung den Einsatz langwirksamer Calciumkanalblocker nachrangig zu den Betablockern. Kurzwirkende Zubereitungen sollten vermieden werden, da sie eine zu rasche Blutdrucksenkung und damit eine sog. ReflEXTACHYKARDIE (reflexartige Beschleunigung des Herzschlags als Reaktion auf den Blutdruckabfall) auslösen können. Bei koronarer Herzkrankheit und gleichzeitig bestehender chronischer Herzinsuffizienz sollten Calciumkanalblocker mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da die Gefahr einer zu stark dämpfenden Wirkung auf das Herz besteht.

Im Gegensatz zu ACE-Hemmern/Sartanen, Betablockern, Statinen, Thrombozytenaggregationshemmern und Nitraten (starke Empfehlung, „soll“-Formulierung) hat der Empfehlungsgrad für die Gruppe der langwirksamen Calciumkanalblocker aufgrund einer insgesamt heterogenen Studienlage bzgl. der Beeinflussung kardiovaskulärer Ereignisse nur einen „kann“-Status (AkdÄ, 2004; BÄK et al., 2012b; Bopp & Herbst, 2008).

Verordnungsspektrum

Bei der Betrachtung der historischen Entwicklung im Hinblick auf die Verordnung von Nitraten lässt sich anhand der Ergebnisse aus den Arzneiverordnungs-Reporten erkennen, dass diese über die Zeit immer seltener verordnet wurden (s. Abbildung 3.2.1). Im Gegensatz dazu steigt die Verordnung von Betablockern deutlich an (Schwabe & Paffrath, diverse Jahre).

Abbildung 3.2.1 Verordnung von Betablockern, Nitraten und Calciumkanalblockern von 1997 bis 2011 in DDD



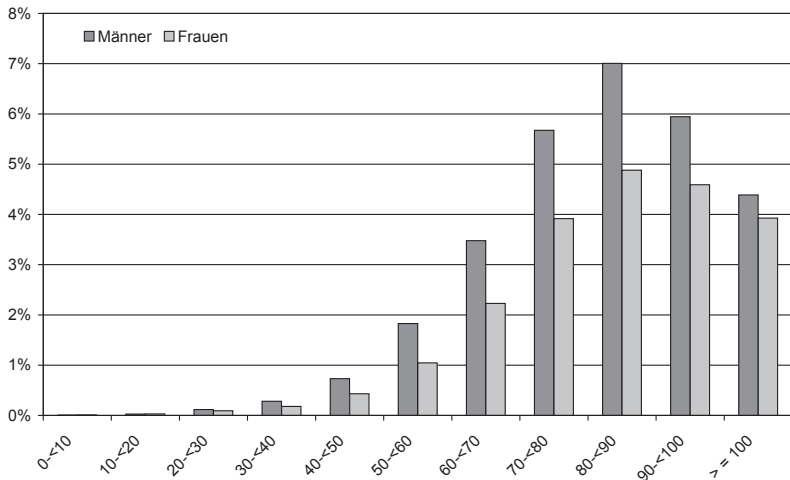
Quelle: nach Schwabe & Paffrath, 1998, 2001, 2004, 2007, 2010, 2012

Mengenmäßig sind die Verordnungen der Langzeitnitrate Isosorbidmono- und -dinitrat sowie Molsidomin und PETN (Handelsname Pentalong®) zur symptomatischen antianginösen Dauertherapie von besonderer Bedeutung. PETN wurde 2011 allerdings erstmals seit Jahren etwas weniger eingesetzt, eine generische Alternative existiert nicht. Lange war es das am häufigsten eingesetzte Nitrat, wahrscheinlich aufgrund der als geringer eingeschätzten Toleranzentwicklung. Aktuell ist das – nicht nach heutigen Zulassungskriterien zugelassene „Alt“-Arzneimittel – Pentalong® jedoch nicht mehr erstattungsfähig. Der pharmazeutische Unternehmer hat nach Ablehnung des Nachzulassungsantrags durch das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) laut telefonischer Auskunft einen Neuzulassungsantrag gestellt, der noch nicht abschließend beschieden ist (KBV, 2012).

Die Analysen bei der BARMER GEK: Prävalenz und Arzneimitteltherapie

Erstmals wurde die Prävalenz der Angina Pectoris auf der Basis von Diagnosedaten einer großen Krankenkassenpopulation bestimmt. Es handelt sich hierbei um die Auswertung gesicherter Diagnosen im ambulanten und stationären Bereich. Insgesamt wurde bei den Versicherten der BARMER GEK eine Krankheitshäufigkeit für Angina Pectoris von 1,52 % gefunden (Männer 1,69 %, Frauen 1,39 %). Diese Prävalenz ist allerdings stark altersabhängig, wie die Abbildung 3.2.2 zeigt. Sie reicht bis zu 7,01 % bei den Männern und bis zu 4,88 % bei den Frauen im Alter von 80 bis unter 90 Jahren (Werte zu der Abbildung 3.2.2 s. Tab. 5 im Anhang).

Abbildung 3.2.2 Erkrankungsprävalenz der Angina Pectoris im Jahr 2011



Zur Behandlung der Angina Pectoris-Patienten wurden unterschiedliche Arzneimittel verordnet. Die Tabelle 3.2.3 gibt Auskunft darüber, welche Mittel mit welchem Anteil auf die Behandlung entfallen. Es ist aber nicht ablesbar, welche Mittel gleichzeitig für ein und denselben Versicherten verordnet wurden: Versicherte mit Angina Pectoris bekommen vor allem Betablocker, Lipidsenker und Antithrombotische Mittel verordnet, die früher dominierenden Nitrate rangieren auf Platz 6.

Tabelle 3.2.3 Versicherte mit KHK-Arzneimittelverordnungen im Jahr 2011

ATC-Gruppe	Anzahl Versicherte	Anzahl Versicherte mit Angina Pectoris	Anteil in %
ACE-Hemmer	1.152.095	62.207	5,40
ATII-Antagonisten	658.933	37.253	5,65
Antithrombotische Mittel	304.785	43.719	14,34
Betablocker	1.397.809	86.770	6,21
Calciumkanalblocker	605.442	38.248	6,32
Lipidsenker	806.039	68.107	8,45
Nitrate	126.716	35.795	28,25
Andere Herz-Vasodilatoren	25.451	7.816	30,71
Andere Herzmittel	9.346	3.390	36,27
Gesamt	5.086.616	383.305	7,54

Im Verteilungsbild der Verordnungen (s. Tabelle 3.2.4) ist erkennbar, dass bestimmte Arzneimittelgruppen sehr Angina Pectoris-spezifisch eingesetzt werden, vor allem die Nitrate (hier entfallen 30,3% aller verordneten Nitrate auf die Behandlung von Versicherten mit Angina Pectoris), gleiches zeigt sich bei den allerdings deutlich seltener verordneten anderen Herzdilatoren wie z. B. Mittel mit Dipyridamol, oder andere Herzmittel.

Tabelle 3.2.4 Anzahl Verordnungen (VO) von KHK-Arzneimitteln im Jahr 2011

ATC-Gruppe	Anzahl VO für alle Versicherten	Anzahl VO für Versicherte mit Angina Pectoris	Anteil in %
ACE-Hemmer	3.981.467	221.540	5,56
ATII-Antagonisten	2.226.517	132.121	5,93
Antithrombotische Mittel	892.739	137.958	15,45
Betablocker	4.692.586	306.030	6,52
Calciumkanalblocker	2.090.670	132.836	6,35
Lipidsenker	2.191.091	192.623	8,79
Nitrate	371.192	112.449	30,29
Andere Herz-Vasodilatoren	97.665	27.279	27,93
Andere Herzmittel	36.365	12.766	35,11
Gesamt	16.580.292	1.275.602	7,69

Betrachtet man die Ausgaben für Arzneimittel, die bei Angina Pectoris-Patienten eingesetzt werden (s. Tabelle 3.2.5), so folgen diese nicht unbedingt dem bisherigen Verteilungsmuster. In Relation zur Mengenverteilung sind Mittel aus der Gruppe der Antithrombotischen Medikamente auffällig teuer (Mengenanteil rund 15 %, Ausgabenanteil 21,7 %) und – allerdings weniger auffällig – die Lipidsenker (Mengenanteil 8.5 bis 9 %, Ausgabenanteil 10,1 %).

Tabelle 3.2.5 Ausgaben in Euro für KHK-Arzneimittelverordnungen im Jahr 2011

ATC-Gruppe	Ausgaben für alle Versicherten	Ausgaben für Versicherte mit Angina Pectoris	Anteil in %
ACE-Hemmer	69.196.127,76	3.652.211,19	5,28
ATII-Antagonisten	207.411.774,49	12.234.763,71	5,90
Antithrombotische Mittel	35.924.510,86	7.792.542,63	21,69
Betablocker	77.297.545,48	4.827.894,85	6,25
Calciumkanalblocker	34.456.526,91	2.170.316,05	6,30
Lipidsenker	81.523.395,00	8.199.230,16	10,06
Nitrate	8.602.145,87	2.752.481,72	32,00
Andere Herz-Vasodilatoren	1.903.910,70	509.581,78	26,77
Andere Herzmittel	4.316.546,56	1.489.539,06	34,51
Gesamt	520.632.484,63	43.628.561,15	8,38

Fazit

Bei einer Angina Pectoris sind zunächst die Risikofaktoren zu eliminieren: Dazu gehören vor allem Rauchen und Übergewicht sowie die gute und kontrollierte Einstellung von Hypertonie und Diabetes. Ein Body-Mass-Index von 20 bis 25 kg/m² ist wünschenswert. Regelmäßige Bewegung und körperliche Aktivität verbessern die Prognose. Auch psychosoziale Faktoren sollten beachtet werden: So sollte Stress am Arbeitsplatz und im Privatleben (vor allem durch Unter- oder Überforderung) abgebaut werden.

Bei Ernährung wird eine ballaststoffreiche Kost empfohlen, der Anteil im Essen an ungesättigten Fetten sollte hoch, der Cholesteringehalt der Nahrung niedrig sein. Bei Hypertriglyzeridämie sind Alkoholverzicht, Gewichtsreduktion und das Meiden von schnell erschließbaren Kohlenhydraten wichtig.

Wenn solche Risikofaktoren nicht abgestellt oder verändert werden können, sollten Patientinnen und Patienten mit einer klar diagnostizierten koronaren Herzkrankheit den Cholesterinspiegel beim LDL auf 130 bis 160 mg/dl senken, der HDL-Wert sollte einen Wert von über 35 mg/dl erreichen. Zur Senkung eines zu hohen Cholesterinspiegels sollten bevorzugt sog. CSE-Hemmer (Statine) angewendet werden. In vielen Leitlinien wird darauf hingewiesen, dass sich ein moderater Alkoholkonsum günstig auf das kardiovaskuläre und das Gesamtrisiko auswirkt. Diese Empfehlung ist allerdings nicht unumstritten, da sich schon bei einem täglichen Konsum von 15 g (z. B. 300 ml Bier) das Risiko für Dickdarmkrebs um 10 % erhöht. Ein höherer Alkoholkonsum (> 30 g/Tag) erhöht die Gesamtsterblichkeit durch Myokardinsuffizienz, Hypertonie, Schlaganfall, plötzlichen Herztod, Leberzirrhose, Tumore, Unfälle und Suizid, auch das Risiko für Dickdarmkrebs wird um 26 % erhöht.

Insgesamt also: Mehr Prävention bei altersassoziierten Erkrankungen in Gesellschaften längeren Lebens ist der richtige Weg, um trotz des demografischen Wandels die Morbiditäts- und Mortalitätsbelastung bei älteren Menschen zu verringern. Und dies ist bei allen Herz-Kreislauf-Erkrankungen nachweislich möglich!

3.3 Thrombozytenaggregationshemmer

Stanislava Dicheva

Einleitung

Nach einer Gefäßverletzung wird das Blutgerinnungssystem aktiviert, um Blutverlusten vorzubeugen. Die Blutstillung (Hämostase) ist somit eine lebenswichtige Funktion des Körpers. So wie einerseits starke Blutungen gefährlich sind, ist es andererseits auch die unnötige Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombose): Ein Herzinfarkt oder eine Lungenembolie können die Folge sein.

Die primäre Hämostase wird durch die Aktivierung der Blutplättchen (Thrombozyten) in die Wege geleitet. Durch Aggregation der Thrombozyten entsteht ein „weißer“ Thrombus. Die Blutgerinnung (sekundäre Hämostase) führt dann zur Bildung eines Blutgerinnsels („roter“ Thrombus). Wenn ein Gefäß geschädigt wird, wird Kollagen freigelegt. An diesem binden die Thrombozyten (Thrombozytenadhäsion) mittels zweier Rezeptoren auf ihrer Oberfläche. Die so erfolgte Thrombozytenaktivierung führt weiterhin zu einer Formveränderung der Thrombozyten und zur Freisetzung u. a. von Thromboxan A_2 , wodurch weitere Blutplättchen aktiviert werden. Desweiteren erfolgt eine Quervernetzung der Thrombozyten. Die so entstandenen Thrombozytenaggregate rufen eine lokale Aktivierung der Blutgerinnung hervor.

Physiologisch bedient sich der menschliche Organismus diverser natürlicher Mechanismen der Hemmung der Hämostase. Thrombozytenaggregation und Blutgerinnung treten normalerweise in intakten Blutgefäßen nicht auf. Die Leber produziert das Protein Antithrombin, das v. a. Thrombin und Faktor Xa inaktiviert. Das Gefäßendothel setzt Prostazyklin und Stickstoffmonoxid frei, die die Thrombozytenaktivierung unterbinden. Wenn aber die Funktionsfähigkeit des Gefäßendothels durch Bluthoch-

druck, arteriosklerotische Veränderungen, unbehandelte „Zuckerkrankheit“ (Diabetes mellitus), Zigarettenrauchen u. a. beeinträchtigt ist, dann kann eine Adhäsion von Blutplättchen stattfinden.

Die Aktivierung der Thrombozyten ist der entscheidende Schritt für die Entstehung arterieller Thrombosen. So ist die medikamentöse Möglichkeit, diesen Schritt zu hemmen, ein wichtiger Bestandteil in der Therapie und Prävention kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall.

Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation

Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. in Aspirin®)

Wenn die Thrombozyten aktiviert werden, wird auch die Herstellung von Thromboxan A2 gefördert. Diese erfolgt v. a. durch das Enzym Cyclooxygenase 1 (COX-1). Thromboxan A2 beeinflusst seinerseits die Aktivierung weiterer Blutplättchen. Acetylsalicylsäure (ASS) hemmt schon in einer geringeren Dosis als der, die schmerzstillend wirksam ist, die Aktivität des Schlüsselenzyms COX-1, und unterbindet somit die Thrombozytenaggregation. Da diese Hemmung irreversibel ist und die kernlosen Blutplättchen das Enzym nicht nachsynthetisieren können, hält die Wirkung für die Lebensdauer der Blutplättchen (7 bis 10 Tage) an. ASS ist ein Abkömmling der Salicylsäure und das wohl älteste und bekannteste Schmerzmittel weltweit. Seine zuverlässige Wirksamkeit in der Hemmung der Thrombozytenaggregation hat dazu geführt, dass ASS heute bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit (KHK), zerebrovaskulärer Erkrankungen und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) eingesetzt wird. Weiterhin erfolgt der Einsatz von ASS zur sekundären Prophylaxe von Herzinfarkten und Schlaganfällen und zur Nachbehandlung von Koronarinterventionen oder Bypass-Operationen.

Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen von ASS gehören v. a. Blutungen im Gehirn und im Magen-Darm-Trakt. Weiterhin kann ASS einen Asthmaanfall provozieren. In den letzten Jahren wird immer wieder von einer sog. Aspirin-Resistenz berichtet. Darunter wird die unzureichende Aggregationshemmung durch ASS verstanden, die durch labormedizinische Blutuntersuchungen festgestellt werden kann. Da aber solche Untersuchungen, je nach Methode, durchaus zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, wird diese Problematik in Fachkreisen kontrovers diskutiert (a-t, 2008). In bekannten Pharmakologielehrbüchern wird angegeben, dass bei circa 10 bis 20 % der Menschen niedrig dosierte ASS wirkungslos sei. In Studien variiert die Prävalenz der Aspirin-Resistenz zwischen 0 und 65 % (Graefe et al., 2011). Über die Ursachen einer Aspirin-Resistenz kann zurzeit nur spekuliert werden. Drei Möglichkeiten werden angenommen: Eine „Pseudoresistenz“ durch Nichteinnahme des Medikamentes aufgrund schlechter Patientenadhärenz (früher Compliance) oder gleichzeitiger Einnahme von Ibuprofen, eine genetisch bedingte Strukturänderung des Enzyms COX-1 oder die Stimulierung der Thrombozyten durch Faktoren, die nicht durch ASS beeinflussbar sind. Um eine Resistenz zu belegen, werden unterschiedlichste Parameter und Tests herangezogen. Keiner dieser Tests ist validiert und kann zuverlässige, reproduzierbare Ergebnisse liefern, die eindeutig eine klinische Relevanz der Aspirin-Resistenz belegen würden (a-t, 2008).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2007 (Maree et al., 2007) kam zum Ergebnis, dass Patienten, die biochemisch eine Aspirin-Resistenz aufweisen, ein deutlich höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als Patienten ohne Aspirin-Resistenz haben (OR 3,8, 95 % CI 2,3-6,1). Diese Metaanalyse ist allerdings methodisch angreifbar. Es wurden sehr unterschiedliche Studien hinsichtlich der Studienpopulationen, der Endpunkte sowie der Definition und Messmethode der Aspirin-Resistenz eingeschlossen. Zudem betrafen diese Studien nur eine relativ kleine Studienpopulation und waren zu unspezifisch, um einen Zusammenhang zwischen der labortechnisch gemessenen Aspirin-Resistenz und einer klinisch relevan-

ten Aspirin-Resistenz, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nach sich ziehen würde, zu belegen. Meen et al. haben 2008 289 Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht und fanden darunter keinen einzigen, der eine ASS-Resistenz aufwies (Meen et al., 2008). Um eine abschließende Bewertung darüber abgeben zu können, ob eine Aspirin-Resistenz tatsächlich existiert, müssen weitere Studien durchgeführt werden.

Einige Hersteller bieten magensaftresistente Zubereitungen von ASS an. Diesen wird eine bessere Magenverträglichkeit zugeschrieben. Allerdings fehlen Daten aus randomisierten Studien, die belegen würden, dass solche Formulierungen das Risiko für peptische Geschwüre und Blutungen tatsächlich senken würden. Nach Fallkontroll- und Kohortenstudien ist die magensaftresistente Zubereitung nicht weniger mit unerwünschten Wirkungen verbunden als die üblichen, erheblich preiswerteren ASS-Tabletten (a-t, 2001). Die optimale Dosis von ASS ist unklar. Ein systematischer Review aus dem Jahr 2007 geht davon aus, dass Dosierungen, die höher als 75 bis 81 mg täglich liegen, keine bessere Wirksamkeit liefern, aber das Risiko für gefährliche Blutungen erhöhen (Campbell et al., 2007). 81 mg am Tag ist in den USA die am häufigsten verordnete Dosierung (60%), am zweithäufigsten werden aber 325 mg täglich (35%) verordnet (Campbell et al., 2007). In Deutschland sind Dosierungen zwischen 50 mg und 500 mg täglich zugelassen. Verfügbar sind Präparate mit 50 mg, 75 mg, 100 mg, 250 mg, 300 mg und 500 mg. Von insgesamt circa 24 Mio. verkauften Packungen im Jahr 2012 entfielen 23,3 Mio. auf Tabletten zu je 100 mg, 513.800 Packungen zu je 300 mg und 147.800 Packungen zu je 50 mg (IMS, 2012).

Dipyridamol

Dipyridamol hemmt die Wiederaufnahme von Adenosin und wirkt somit u. a. dilatierend auf die Koronargefäße, es wirkt aber auch als Thrombozytenaggregationshemmer. Eingesetzt wird Dipyridamol in Kombination mit ASS (Aggrenox®). Diese Kombination wird allerdings vielfach kritisch bewertet: Ein Zusatznutzen gegenüber der Anwendung von ASS alleine

(oder auch von Clopidogrel) nach einem Schlaganfall wird bezweifelt, dagegen wird häufiger über unerwünschte Wirkungen wie schwere Blutungen berichtet. Außerdem brechen viele Patienten, die mit dieser Kombination behandelt werden, die Einnahme wegen auftretender Dipyridamolbedingter Kopfschmerzen ab. Daher ist der Stellenwert einer Therapie mit dem Kombinationspräparat Aggrenox® nicht ausreichend bestimmt (a-t, 2010).

ADP-Rezeptor-Antagonisten

Zu der Gruppe der ADP-Rezeptor-Antagonisten gehören die Wirkstoffe Clopidogrel, Ticlopidin, Prasugrel und Ticagrelor. Unter der Wirkung von Adenosindiphosphat (ADP) exprimieren die Blutplättchen auf ihre Oberflächen einen Rezeptor des Typs P2Y (P2Y₁₂). Clopidogrel, Ticlopidin und Prasugrel binden irreversibel an diesem Rezeptor und unterdrücken so die Plättchenaggregation. Ticagrelor bindet auch an dem Rezeptor P2Y₁₂, allerdings reversibel. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen v. a. Blutungen. Bei Ticlopidin kommt es bei 1 % der Patienten zu Neutropenien (Verminderung der neutrophilen Granulozyten im Blut) und bei 0,1 % zu schweren Thrombozytopenien (Mangel an Thrombozyten im Blut). Diese Blutbildstörungen kommen auch bei Clopidogrel vor, allerdings seltener, sodass nur bei Ticlopidin eine 14-tägige Blutkontrolle erfolgen muss.

Glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-Antagonisten

Glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-Rezeptoren ermöglichen die Quervernetzung der Blutplättchen. Bestimmte Wirkstoffe vermögen die GP-IIb/IIIa-Rezeptoren zu blockieren. Dazu zählen Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban. Alle drei Substanzen hemmen die Quervernetzung der Blutplättchen und sind momentan die wirksamsten Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation. Diese Wirkstoffe werden ausschließlich parenteral bei perkutanen Koronarinterventionen, einem akuten Koronarsyndrom oder einem akuten Myokardinfarkt verabreicht.

Krankheitsbilder

Akutes Koronarsyndrom

Unter einem akuten Koronarsyndrom wird eine krisenhaft auftretende Minderdurchblutung des Herzmuskels verstanden, die z. B. durch athrothrombotische Vorgänge im menschlichen Körper wie eine Plaqueruptur ausgelöst wird. Die klinische Manifestation äußert sich in einem akuten Myokardinfarkt, einer instabilen Angina Pectoris („Brustenge“) oder einem plötzlichen Herztod. Beim Herzinfarkt unterscheidet man zwischen einem Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) und einem ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). Bei beiden werden spezifisch bestimmte Enzyme erhöht, die die Unterscheidung zu Angina Pectoris erlauben. Die ST-Streckenhebung bezieht sich auf Änderungen im Elektrokardiogramm, bei dem ein bestimmter Abschnitt als ST-Strecke definiert wurde.

Beim STEMI wird in der Regel eine schnelle Wiederöffnung des betroffenen Gefäßes durch perkutane Koronarintervention (oder durch eine Medikamentenbehandlung) vorgenommen. Beim NSTEMI oder bei instabiler Angina Pectoris wird eine antithrombotische Therapie mit Heparin und ASS eingeleitet.

Transitorische ischämische Attacke (TIA) und Schlaganfall

Eine transitorische ischämische Attacke ist eine schnell und plötzlich auftretende Durchblutungsstörung des Gehirns, deren Symptome sich definitionsgemäß innerhalb von 24 Stunden wieder zurückbilden. Als Ursache werden Mikroembolien oder Mikrozirkulationsstörungen in den gehirnversorgenden Blutgefäßen angenommen. Als Schlaganfall (Apoplexie) wird die Folge einer in der Regel „schlagartig“ auftretenden Durchblutungsstörung im Gehirn bezeichnet, die einen regionalen Mangel an Sauerstoff im betroffenen Gewebe und damit ein Absterben von Gehirngewebe hervorruft. Anhand der Ursache unterscheidet man den Hirninfarkt (ischä-

mischer Infarkt), der durch eine Mangeldurchblutung aufgrund von Gefäßverschlüssen entsteht, und die Hirnblutung (hämorrhagischer Infarkt), die z. B. nach einem Riss eines arteriellen Blutgefäßes im Gehirn auftritt.

Prävalenz

Kardiovaskuläre Ereignisse gehören in Deutschland weiterhin zu den häufigsten Todesursachen. So wurden im Jahre 2011 6,1 % (52.113) aller Todesfälle durch einen akuten Myokardinfarkt und 2,5 % (21.594) aller Todesfälle durch einen Schlaganfall hervorgerufen (Statistisches Bundesamt, 2012). Nach dem Erlanger Schlaganfall Register (Erlanger Schlaganfall Register, 2010) beträgt die Prävalenz des Schlaganfalls in Deutschland 1,82 pro 1.000 Einwohner und die jährliche Inzidenz 150.000 neue Schlaganfälle. Die Lebenszeitprävalenz für Schlaganfall in Deutschland wird mit 1,63 % angenommen (Wiesner et al., 1999a). Daraus errechnen sich ca. 122.000 prävalente Fälle für die Versicherten der BARMER GEK. Tatsächlich wurden im Jahr 2011 125.457 Versicherte mit der ambulanten Diagnose Schlaganfall (ICD-10 I64) identifiziert. Davon waren 55,5 % weiblich. Somit ergeben sich 13,2 Schlaganfallträgerinnen pro 1.000 versicherte Frauen, und 14,7 Schlaganfallträger pro 1.000 versicherte Männer. Die Lebenszeitprävalenz für einen Herzinfarkt beträgt in Deutschland 2,45 % (Wiesner et al., 1999b). Somit ergeben sich für die Versicherten zwischen 18 und 90 Jahren geschätzt ca. 182.000 Herzinfarkte. In den ambulanten Diagnosedaten des Jahres 2011 sind 128.187 Versicherte mit der Diagnose Herzinfarkt (ICD-10 I21) identifizierbar. Darunter sind 78.294 Männer (2,06% aller männlichen Versicherten im Jahr 2011) und 49.893 Frauen (0,95 % aller weiblichen Versicherten im Jahr 2011). Somit ergeben sich 9,5 Herzinfarktpatientinnen pro 1.000 versicherte Frauen, und 20,6 Herzinfarktpatienten pro 1.000 versicherte Männer. Die Diagnose Angina Pectoris (ICD-10 I20) wurde bei 124.767 Versicherten im Jahr 2011 kodiert.

Indikation nach Zulassung

Die unterschiedlichen Wirkstoffe sind auch für unterschiedliche Indikationen zugelassen. ASS ist bei instabiler Angina Pectoris, beim akuten Myokardinfarkt und zur Reinfarktprophylaxe zugelassen. Weiterhin erfolgt der Einsatz nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen und zur Vorbeugung von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkten, nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind. Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Die Anwendung von Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, darf nur in Kombination mit ASS erfolgen. Auch nach akutem Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung erfolgt die Gabe in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt. Die Clopidogrel-„Altoriginale“ Plavix® und Iscover® und einige Clopidogrel-Generika sind in Kombination mit ASS auch zur Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern bei Patienten, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vasculäre Ereignisse vorliegt, die keine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen, zugelassen (www.fachinfo.de). Das Präparat Aggrenox® (Dipyridamol und ASS) ist nur zur Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken zugelassen. Ticagrelor (Brilique®), gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure, ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös

behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde. Prasugrel (Efient®) ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina Pectoris, NSTEMI, STEMI) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI) angezeigt. Ticlopidin hat eine Zulassung zur Prophylaxe von thrombotischem Hirninfarkt bei Patienten nach TIA, nach reversiblen ischämischen neurologischem Defizit (RIND) bzw. zur Sekundärprophylaxe nach einem ischämischen Schlaganfall. Diese Indikationen gelten laut Fachinformation nur für Patienten, bei denen eine Behandlung mit ASS nicht vertretbar ist.

Tabelle 3.3.1 Zulassung der Wirkstoffe

Wirkstoff	Angina Pectoris	NSTEMI	STEMI	Schlaganfall Sekundärprophylaxe	TIA/Schlaganfall Prophylaxe nach Vorläufer
ASS	+	+	+	+	+
ASS+Dipyridamol				+	+
Ticlopidin					+ ¹
Clopidogrel		+	+	+	
Clopidogrel+ASS	+	+	+ ²		
Prasugrel+ASS	+ ³	+ ³	+ ³		
Ticagrelor+ASS	+	+	+*		

+ uneingeschränkte Indikation

+¹ bei ASS-Unverträglichkeit

+² bei medikamentös behandelten Patienten, die für Thrombolyse geeignet sind

+³ bei Patienten mit primärer oder verzögerter PCI

+* Kein Zusatznutzen für diese Indikation laut G-BA

Evidenz

ASS

Zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse ist ASS nicht zugelassen. Diverse Studien lieferten in der Vergangenheit kontroverse Ergebnisse, der Beleg, dass ein Nutzen für eine Primärprävention besteht, konnte nicht abschließend erbracht werden. Die Studie von Raju et al. (2011) kam zum Ergebnis, dass Aspirin in der Primärprävention Todesfälle, Herzinfarkte und ischämische Schlaganfälle verhindert, aber gleichzeitig die Rate schwerwiegender Blutungen und hämorrhagischer Schlaganfälle erhöht.

Ein systematischer Review (Bartolucci et al., 2011) kam zum Ergebnis, dass Aspirin primärpräventiv zwar die Inzidenz von nichttödlichen Herzinfarkten und kardiovaskulären Ereignissen senkt, es konnte aber kein statistisch signifikanter Effekt auf die Schlaganfallrate, die kardiovaskuläre Mortalität und auf die Gesamtmortalität gezeigt werden. Die Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration-Studie (ATTC, 2009) ist eine Metaanalyse, die sechs Studien aus der Primärprävention (95.000 Patienten mit niedrigem Risiko, 660.000 Personenjahre) und 16 Studien aus der Sekundärprävention (17.000 Patienten mit hohem Risiko, 43.000 Personenjahre) über die Auswertung von Aspirin im Hinblick auf schwerwiegende vaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulären Tod und gefährliche Blutungen analysiert hat. In der Primärprävention war unter ASS eine Reduktion um ca. 12 % der schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe zu sehen: 0,51 % vs. 0,57 % Ereignisse pro Jahr, $p=0,0001$. Diese war v. a. beim nichttödlichen Myokardinfarkt (0,18 % vs. 0,23 % Infarkte pro Jahr, $p<0,0001$) zu beobachten. Der Effekt beim Schlaganfall war geringer und nicht signifikant (0,20 % vs. 0,21 % Ereignisse pro Jahr, $p=0,04$). Die kardiovaskuläre Mortalität war in beiden Gruppen gleich (0,19 % vs. 0,19 % $p=0,7$). Die Therapie mit ASS war mit einer Erhöhung der gastrointestinalen und extrakraniellen Blutungen (0,10 vs. 0,07 pro Jahr, $p<0,0001$) verbunden. Für die

Sekundärprävention war die Reduktion der schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse höher (6,7 % vs. 8,2 % Ereignisse pro Jahr, $p < 0,0001$), die Schlaganfallrate (2,08 % vs. 2,54 %, $p = 0,002$) und Myokardinfarktrate (4,3 vs 5,3 %, $p < 0,0001$) waren ebenfalls niedriger. In einer weiteren Metaanalyse (Lièvre et al., 2010), die 46 placebokontrollierte randomisierte Studien mit insgesamt 87.654 Patienten einschloss, konnte unter ASS in der Sekundärprävention eine signifikante Erniedrigung der Gesamtmortalität (OR=0,86, 95 % CI 0,82-0,90, $p < 0,0001$), der vaskulären Ereignisse (OR=0,79, 95 % CI 0,76-0,83, $p < 0,0001$), des nicht tödlichen Insults (OR=0,78, 95 % CI 0,71-0,85, $p < 0,0001$) und des nicht tödlichen Herzinfarkts (OR=0,60, 95 % CI 0,53-0,37, $p < 0,0001$) gegenüber Placebo gezeigt werden. Es war aber auch ein signifikanter Anstieg schwerwiegender Blutungen unter ASS zu beobachten (OR=1,87, 95 % CI 1,51-2,32, $p < 0,0001$). Ulkusblutungen unter niedrigdosierter ASS werden nicht als absolute Kontraindikation angesehen, ASS sollte dann mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI, z. B. Omeprazol) kombiniert werden. Obere gastrointestinale Blutungen treten in einer Studie (Tsai et al., 2012) unter Clopidogrel bei 8,6 bis 13,6 % der Patienten, unter ASS und PPI bei 1 % innerhalb eines Jahres auf.

Dipyridamol

In der ESPS-2-Studie (Diener et al., 1996) wurden Dipyridamol und ASS als Mono- oder Kombinationstherapie und gegen Placebo in der Schlaganfall-Sekundärprophylaxe getestet. Das Schlaganfallrisiko wurde von ASS um 18 % ($p = 0,013$), von Dipyridamol um 15 % ($p = 0,015$) und von der Kombination um 24 % ($p < 0,001$) gegenüber Placebo gesenkt. Hieraus leiteten die Autoren eine Gleichwertigkeit von ASS und Dipyridamol und eine Überlegenheit der Kombination ab, ohne allerdings zu berücksichtigen, dass ASS mit 50 mg/d zu niedrig dosiert war. Auch in der ESPRIT-Studie (2006), die einen Vorteil für die Kombination Dipyridamol und ASS belegt haben will, bekamen in der Kontrollgruppe 50 % der Patienten weniger als 75 mg ASS täglich. In der PRoFESS-Studie (Diener et al., 2008) war

Aggrenox® (Dipyridamol und ASS) nicht besser als Clopidogrel, selbst die Nicht-Unterlegenheit konnte nicht belegt werden. Schwere Blutungen (4,1 vs. 3,6 %) und auch intrakranielle Blutungen (1,4 vs. 1,0 %) traten dabei unter Aggrenox® signifikant häufiger als unter Clopidogrel auf.

2010 beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das IQWiG mit der Nutzenbeurteilung der Behandlung mit der Kombination Dipyridamol und ASS in der Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA im Vergleich zu einer anderen medikamentösen Behandlung oder Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (IQWiG, 2010). In die Nutzenbewertung gingen sechs Studien ein, die Vergleiche mit Placebo, ASS und ASS und Clopidogrel analysiert hatten. Es fand sich kein Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung die Gesamtmortalität oder die kardiovaskuläre Mortalität reduziert. Es war auch kein Zusatznutzen zu ASS oder Clopidogrel belegbar. Es fanden sich aber Hinweise, dass der Schaden höher sein könnte, da schwerwiegende Blutungen unter Dipyridamol in den Studien häufiger auftraten.

Clopidogrel

In der maßgeblichen Studie CAPRIE (CAPRIE, 1996) wurde Clopidogrel mit ASS (325 mg täglich) an 19.185 Patienten im Zeitraum ein bis drei Jahre verglichen. In der Studie hatten Patienten in der Clopidogrel-Gruppe ein 5,32%-Jahresrisiko für einen Schlaganfall, Myokardinfarkt oder kardiovaskulären Tod (vs. 5,83% in der ASS-Gruppe). Dies entsprach einer statistisch signifikanten relativen Risikoreduktion von 8,7% zu Gunsten von Clopidogrel ($p=0,043$, 95% CI 0,3-16,5). Die Risikoreduktion war aber in den einzelnen Subgruppen (Herzinfarkt und Schlaganfall) nicht mehr signifikant. In der getrennten Analyse ergaben sich Vorteile unter Clopidogrel nur für Patienten, die aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) in die Studie aufgenommen wurden. Daraufhin wurde die Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel als Monotherapie in der Anlage III der Arzneimittelrichtlinien auf Patienten eingeschränkt, die

eine pAVK-bedingte Amputation oder Gefäßintervention oder einen diagnostisch eindeutig gesicherten typischen Claudicatio intermittens mit Schmerzrückbildung in weniger als zehn Minuten bei Ruhe haben. Weiterhin darf Clopidogrel als Monotherapie bei einer ASS-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können, verordnet werden. In der CURE-Studie (Yusuf et al., 2001) wurde Clopidogrel in Kombination mit ASS gegenüber Placebo an insgesamt 12.562 Patienten geprüft. Die Einnahme erfolgte über drei bis zwölf Monate. Als primäre Endpunkte wurde Tod durch kardiovaskuläre Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall festgelegt, er kam bei 9,3% der Patienten in der Clopidogrel-Gruppe und bei 11,4% der Patienten in der Placebo-Gruppe vor (Relatives Risiko 0,80, 95% CI 0,72-0,90, $p < 0,001$). Der sekundäre Endpunkt (primärer Endpunkt oder ischämisches Ereignis) war in der Clopidogrel-Gruppe auch seltener (16,5% vs. 18,8%, RR 0,86 95% CI 0,79-0,94, $p < 0,001$). Schwerwiegende Blutungen traten unter Clopidogrel aber signifikant häufiger auf (3,7% vs. 2,7%, RR 1,38, $p = 0,001$). Bei den lebensbedrohlichen Blutungen (2,2% vs. 1,8%, $p = 0,13$) und dem hämorrhagischen Schlaganfall (0,1% vs. 0,1%) war der Unterschied nicht mehr signifikant. Auf dieser Studie beruht die Regelung der Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in Kombination mit ASS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung für eine Dauer von 12 Monaten. Die Verordnungsfähigkeit bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, für einen Behandlungszeitraum von bis zu 28 Tagen wurde aus den Ergebnissen der CLARITY-TIMI-28-Studie abgeleitet. In dieser Studie reduzierte Clopidogrel das Risiko für den kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Reinfarkt oder dringend revascularisierungsbedürftige Ischämie) nach 30 Tagen von 14,1% auf 11,6% (Sabatine et al., 2005).

Die Kombination ASS und Clopidogrel ist nach TIA oder Schlaganfall nicht zugelassen, da der Nutzen für solche Patienten unklar ist. In der MATCH-Studie (Diener et al., 2004) bekamen 7.600 Patienten nach TIA oder Schlaganfall innerhalb von 18 Monaten unter der Kombination Clo-

pidogrel und ASS häufiger lebensbedrohliche Blutungen (2,6 vs. 1,3%, absolute Risikoerhöhung 1,3%, 95% CI 0,6-1,9) als unter Clopidogrel-Monotherapie. Auch der primäre Endpunkt erneutes ischämisches Ereignis (Schlaganfall, Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod oder Krankenhausaufenthalt wegen ischämischen Ereignisses) trat in beiden Gruppen ähnlich häufig auf (15,7% unter Clopidogrel und ASS vs. 16,7% unter Clopidogrel-Monotherapie, $p=0,244$).

Ticlopidin

Ein systematischer Review aus dem Jahr 2009 (Sudlow et al., 2009) schloss 10 Studien mit insgesamt 26.865 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein, in denen Thienopyridine (Ticlopidin, Clopidogrel) mit ASS verglichen wurden. Thienopyridine reduzieren im Vergleich zu ASS stärker das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (11,6% vs. 12,5%, OR 0,92, 95% CI 0,85-0,99). Thienopyridine, v. a. Ticlopidin, bergen aber ein signifikant höheres Risiko für Hautreaktionen, Diarrhoe und Neutropenien. Clopidogrel hat ein besseres Nebenwirkungsprofil und wird somit von den Autoren als Thienopyridin der Wahl favorisiert.

Prasugrel

In der TRITON-TIMI-Studie (Wiviott et al., 2007) wurde Prasugrel an Patienten mit akutem Koronarsyndrom, das koronarangioplastisch behandelt wurde, mit Clopidogrel verglichen. Der primäre Endpunkt wurde als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall festgelegt. Dieser trat bei 12,1% der Patienten in der Clopidogrel-Gruppe und bei 9,9% in der Prasugrel-Gruppe (HR 0,81, 95% CI 0,73-0,90, $p<0,001$) ein. Prasugrel senkte die Rate der nicht tödlichen Herzinfarkte (7,4 vs. 9,1%), die kardiovaskuläre Mortalität, die Schlaganfallinzidenz und die Gesamtmortalität waren aber gleich. Blutungen traten aber unter Prasugrel häufiger auf: schwerwiegende (2,4 vs. 1,8%), lebensbedrohliche (1,4 vs. 0,9%) und tödliche Blutungen (0,4 vs. 0,1%). Weiterhin lässt

das Studiendesign, das einen späteren Therapiebeginn (standardgemäß möglichst frühzeitig) aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Prasugrel erlaubt, da Prasugrel schneller wirksam als Clopidogrel ist, die Übertragbarkeit und Validität der Ergebnisse anzweifeln.

Im Sommer 2009 beauftragte der G-BA das IQWiG mit einer Nutzenbewertung von Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom. Das IQWiG fand anhand der maßgeblichen TRITON-TIMI-Studie zwar eine Überlegenheit von Prasugrel und ASS gegenüber Clopidogrel und ASS, da unter Prasugrel weniger nicht tödliche Myokardinfarkte, weniger nicht tödliche Schlaganfälle bei Patienten ohne Gefäßvorerkrankungen und weniger Not-Revaskularisierungen auftraten. Häufiger waren unter Prasugrel aber die schwerwiegenden Blutungen und es bestanden Hinweise für ein erhöhtes Risiko für mögliche Neoplasien. Die Studienlimitationen wie das Studiendesign lassen laut IQWiG begründete Zweifel zu, ob die Daten auf den klinischen Alltag übertragbar sind (IQWiG, 2009). Diese Bewertung floss dann in die Therapiehinweise der Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinien. Die Therapie mit Prasugrel sollte auf Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben (z. B. Körpergewicht über 60 kg, Alter < 75 Jahre, keine Blutungsneigung, keine Medikation mit oralen Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Fibrinolytika, kein Trauma, keine Operation, keine gastrointestinale Blutung oder Ulceration in der kürzlich zurückliegenden Vorgeschichte). Eine besonders kritische individuelle Risiko-Abwägung muss bei Patienten nach STEMI, die über 30 Tage hinaus behandelt werden sollen, erfolgen. Ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko einschließlich tödlicher Blutungen bestand in der TRITON-TIMI-38-Studie für Patienten der Altersgruppe ≥ 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg. Sie sollen deshalb nicht mit Prasugrel behandelt werden (G-BA, 2010a).

Ticagrelor

In der doppelblinden PLATO-Studie (Wallentin et al., 2009) wurden 18.624 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit oder ohne ST-Hebung eingeschlossen und entweder mit Ticagrelor (180 mg Anfangsdosis, danach 90 mg zweimal täglich) oder mit Clopidogrel (300 bis 600 mg, 75 mg pro Tag) behandelt. Nach 12 Monaten trat der kombinierte Primärendpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in 9,8% unter Ticagrelor und in 11,7% Clopidogrel auf (HR 0,84 95% CI 0,77-0,92, $p < 0,001$). Auch die Auswertungen der einzelnen Ereignisse zeigten einen Vorteil für Ticagrelor: weniger Myokardinfarkte (5,8% vs. 6,9%, HR 0,84 95% CI 0,75-0,95, $p = 0,005$) und weniger kardiovaskuläre Todesfälle (4,0% vs. 5,1%, HR 0,79 95% CI 0,69-0,91, $p = 0,001$). Die Rate der Schlaganfälle war aber in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (1,5% vs. 1,3%, HR 1,17 95% CI 0,91-1,52, $p = 0,22$). Auch bei den schwerwiegenden Blutungen war kein Unterschied zu beobachten (11,6% vs. 11,2%, $p = 0,43$), unter Ticagrelor traten aber numerisch mehr nicht interventionsbedingte Blutungen (4,5% vs. 3,8%, $p = 0,03$) mit deutlich mehr tödlichen intrakraniellen Blutungen (0,1% vs. 0,01%, $p = 0,02$) auf.

Das IQWiG bescheinigte Ticagrelor 2011 einen beträchtlichen Zusatznutzen für die instabile Angina Pectoris und den Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI). Für die Indikation STEMI mit perkutaner Koronarintervention konnte kein Zusatznutzen belegt werden, mit Ausnahmen sowohl für die Gruppe der Patienten über 75 Jahre, die nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine Therapie mit Prasugrel und ASS infrage kommen, als auch für Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall in der Anamnese. Für diese beiden Gruppen wurde jeweils ein auf Anhaltspunkten basierender, nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. Für die Indikation STEMI (medikamentös, mit PCI oder Bypass behandelt), war kein Zusatznutzen belegbar. Daraufhin regelte der G-BA entsprechend die Verordnungsfähigkeit des Präparats Brilique® im System der Gesetzlichen Krankenversicherung (G-BA, 2011).

Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN, 2008) „Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie“ empfiehlt als Primärprophylaxe einen gesunden Lebensstil mit ausgewogener Ernährung und sportlicher Betätigung, Rauchkarenz und medikamentöse Blutdrucksenkung, falls erforderlich. In der Sekundärprophylaxe nach TIA oder ischämischem Insult wird je nach Rezidivrisiko des Patienten entweder 100 mg ASS täglich (bei geringem Rezidivrisiko) oder Aggrenox® zweimal täglich oder Clopidogrel 75 mg am Tag (bei hohem Rezidivrisiko) empfohlen. Weiterhin wird festgehalten, dass ASS und Clopidogrel in Kombination nicht besser sind als ASS oder Clopidogrel allein, und Dipyridamol und ASS genauso wirksam wie Clopidogrel sei. Die Leitlinie Schlaganfall der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2012) gibt die gleichen Empfehlungen zur Primärprävention und positioniert sich in der Sekundärprävention deutlich evidenzbasierter: Mittel der Wahl ist ASS 50 bis 100 mg täglich, bei Unverträglichkeiten kann auf Clopidogrel ausgewichen werden. Die Evidenz von Dipyridamol wird als „nicht sicher beurteilbar angegeben“. Beim Herzinfarkt und beim akuten Koronarsyndrom wird nach STEMI und NSTEMI unterschieden. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2011) wird bei NSTEMI ASS als Mittel der ersten Wahl genannt. Dazu soll auf jeden Fall so schnell wie möglich ein P2Y₁₂-Rezeptorantagonist (i.d.R. Clopidogrel, Ticagrelor bei allen mit moderatem bis hohem Risiko für ischämische Ereignisse, Prasugrel bei PCI) für zwölf Monate verabreicht werden. Bei STEMI sollen alle ASS 75 bis 100 mg täglich und Clopidogrel 75 mg für zwölf Monate bekommen. Da diese Leitlinie aus dem Jahr 2010 stammt, wird Ticagrelor nicht berücksichtigt.

Verordnungen in Deutschland

In Deutschland wurden 2012 insgesamt 27.633.200 Packungen Thrombozytenaggregationshemmer verkauft, der Industrieumsatz betrug

312.623.000 Euro (IMS, 2013). Die größte Packungsmenge entfiel dabei auf ASS-Präparate mit ca. 24 Mio. Packungen, während der höchste Umsatz von ca. 181 Mio. Euro von den ADP-Rezeptorantagonisten Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor und Ticlopidin erzielt wurde.

Tabelle 3.3.2 Umsatz und Absatz der TAH in Deutschland

Gruppe	Absatz 2012	Umsatz 2012 in Euro	Wirkstoffe
COX-Hemmer	24.113.700	43.828.400	ASS
ADP-Rezeptorantagonisten	2.440.700	181.075.900	Clopidogrel Prasugrel Ticlopidin Ticagrelor
GP IIb/IIIa-Antagonisten	2.000	452.800	Abciximab Tirofiban Eptifibatid
TAH-Kombinationen	872.400	57.412.700	ASS+Dipyridamol ASS+Clopidogrel

Quelle: nach IMS, 2013

Verordnungen zu Lasten der BARMER GEK

Zu Lasten der BARMER GEK wurden im Jahre 2012 über 95 Mio. DDD Thrombozytenaggregationshemmer abgegeben. Die insgesamt 1.029.576 Packungen für 351.741 Versicherte verursachten Ausgaben in Höhe von 36,6 Mio. Euro. 3,5 % aller versicherten Frauen und 5,4 % aller versicherten Männer bekamen im Jahr 2012 Medikamente zur Thrombozytenaggregationshemmung.

Am häufigsten wurde ASS verordnet: 686.577 Packungen mit 67,8 Mio. DDD, wobei eine DDD 0,02 Euro kostete. Den höchsten Umsatz erzielte Clopidogrel mit 20,6 Mio. Euro für 217.537 Packungen. Am teuersten war eine DDD von Ticagrelor mit 3,36 Euro.

Tabelle 3.3.3 Verordnungen für TAH nach Alter und Geschlecht 2012

Wirkstoffe	Anzahl Versicherte	Anzahl Packungen	verordnete DDD	Ausgaben
Männer				
Clopidogrel	47.252	120.535	11.337.678	11.359.053,21 €
Ticlopidin	469	1.890	88.695	99.332,61 €
ASS	141.165	357.856	35.415.796	543.955,22 €
Prasugrel (Effient®)	4.051	10.180	866.530	2.541.726,37 €
Ticagrelor (Brilique®)	3.198	11.269	529.306	1.777.291,59 €
Clopidogrel+ASS (Duoplavin®, Duocover®)	2.552	5.666	511.304	839.351,75 €
Dipyridamol+ASS (Aggrenox®)	7.876	39.611	1.947.200	3.548.206,41 €
ASS+Esomeprazol (Axanum®)	194	452	37.560	18.857,24 €
Frauen				
Clopidogrel	37.256	97.002	9.050.650	9.239.730,15 €
Ticlopidin	543	2.224	104.575	116.887,49 €
ASS	133.973	328.721	32.430.612	555.559,89 €
Prasugrel (Effient®)	1.606	4.033	327.600	976.116,68 €
Ticagrelor (Brilique®)	1.771	6.027	280.120	941.293,79 €
Clopidogrel+ASS (Duoplavin®, Duocover®)	1.451	3.195	284.076	469.735,90 €
Dipyridamol+ASS (Aggrenox®)	8.059	40.317	1.964.700	3.582.295,51 €
ASS+Esomeprazol (Axanum®)	254	598	48.840	24.629,71 €
Gesamt		1.029.576	95.225.242	36.634.023,52 €

Es bekamen mehr Männer als Frauen (206.757 vs. 184.913) TAH verordnet. Dies entspricht 3,5% aller weiblichen und 5,4% aller männlichen Versicherten. In der Gruppe der 0- bis 29-Jährigen waren es gleich viele Männer und Frauen mit Verordnung (543 vs. 544), in den Altersgruppen zwischen 30 und 79 Jahren werden deutlich mehr Männer als Frauen medikamentös versorgt. In der Altersgruppe ab 80 Jahren überwiegen wiederum die Frauen. Diese geschlechtsspezifischen Verordnungspräva-

lenzen korrelieren mit der Anzahl der männlichen und weiblichen „Diagnoseträger“ in den Altersgruppen und mit der entsprechenden epidemiologischen Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall in Deutschland.

Tabelle 3.3.4 Anteile der einzelnen Wirkstoffe an dem Gesamtvolumen verordneter TAH

Wirkstoffe	Prozentualer Anteil am Gesamt-DDD-Volumen pro Geschlecht	DDD pro Versichertem	Prozentualer Anteil am Gesamt-DDD-Volumen pro Geschlecht	DDD pro Versicherter
	Männer		Frauen	
Clopidogrel	22,35	239,94	20,34	242,93
Ticlopidin	0,17	189,12	0,24	192,59
ASS	69,81	250,88	72,89	242,07
Prasugrel (Effient®)	1,71	213,91	0,74	203,99
Ticagrelor (Brilique®)	1,04	165,51	0,63	158,17
Clopidogrel+ASS (Duoplavin®, Duocover®)	1,01	200,35	0,64	195,78
Dipyridamol+ASS (Aggrenox®)	3,84	247,23	4,42	243,79
ASS+Esomeprazol (Axanum®)	0,07	193,61	0,11	192,28

Wie in Tabelle 3.3.4 zu sehen, werden Männern häufiger Ticagrelor, Prasugrel und Aggrenox® als Frauen verordnet. Weiterhin ist die Verordnung von Ticagrelor in der Altersgruppe 30 bis 59 Jahre (Männer) deutlich häufiger als in den anderen Altersgruppen. So beträgt der Anteil der verordneten DDD Ticagrelor am Gesamtvolumen verordneter TAH in dieser Altersgruppe 1,98 %, wobei sich der Anteil der Versicherten mit Ticagrelor-Verordnung an allen männlichen Versicherten mit Verordnung für TAH auf 3,23 % beläuft. In der Gruppe der 60- bis 79-jährigen Männer liegt der DDD-Anteil für Ticagrelor bei lediglich 0,92 % und der Anteil der Versicherten bei 1,57 %. Bei den gleichaltrigen Frauen ist der DDD-Anteil Ticagrelor

in der Gruppe 30 bis 59 Jahre 1,32%, in der Gruppe 60 bis 79 Jahre 0,71%. Der Anteil der weiblichen Versicherten mit Ticagrelor-Verordnung an allen weiblichen Versicherten mit Verordnung für TAH beläuft sich bei den 30- bis 59-Jährigen auf 2,03% und bei den 60- bis 79-Jährigen auf 1,16%.

Bei der Verordnungsprävalenz von Aggrenox® steigt der Anteil der verordneten DDD kontinuierlich mit dem Alter der Patienten an. Auf dieses Präparat entfallen 5% der verordneten DDD an TAH bei den über 80-Jährigen. Im Vergleich dazu ist z. B. der Anteil der verordneten DDD Clopidogrel in den Altersgruppen ab 30 Jahren relativ konstant. Geschlechtsspezifische Tendenzen lassen sich nur in der Gruppe der Patienten über 80 Jahre ableiten. In dieser Gruppe bekommen Männer Clopidogrel häufiger als Frauen.

Tabelle 3.3.5 Verordnungen nach Altersgruppen und Geschlecht

Wirkstoff (Fertigarzneimittel)	Geschlecht	Alter	Anteil der Versicherten an allen Versicherten mit VO für TAH je Altersgruppe in %	Anteil der DDD an allen DDD für TAH je Altersgruppe in %
Ticagrelor (Brilique®)	Männer	0-29	0,78	0,55
		30-59	3,23	1,98
		60-79	1,57	0,92
		80+	1,17	0,65
	Frauen	0-29	0,38	0,19
		30-59	2,03	1,32
		60-79	1,16	0,71
		80+	0,65	0,36
Clopidogrel	Männer	0-29	7,17	7,48
		30-59	24,78	20,04
		60-79	26,58	22,82
		80+	25,32	22,97
	Frauen	0-29	9,02	9,59
		30-59	25,15	22,78
		60-79	24,31	22,18
		80+	18,29	17,40
Dipyridamol+ASS (Aggrenox®)	Männer	0-29	1,74	1,03
		30-59	2,66	2,31
		60-79	4,31	3,82
		80+	5,70	5,14
	Frauen	0-29	1,73	1,10
		30-59	3,46	3,12
		60-79	4,56	4,22
		80+	5,34	5,01

Gleichzeitige Verordnung

Ticagrelor und Prasugrel sind nur zur Kombinationstherapie mit ASS zugelassen, Clopidogrel kann als Monotherapie nur im Fall einer ASS-Unverträglichkeit verordnet werden. Ob dies tatsächlich in der Praxis befolgt wird, ist aus Routinedaten nicht sicher festzustellen. ASS-Präparate sind zu Lasten der GKV bis zu 300 mg pro Dosiseneinheit verordnungsfähig (Arzneimittelrichtlinien, Anlage I, Pkt. 2). Da aber die Präparate nicht verschreibungspflichtig sind und meistens einen Verkaufspreis unter fünf Euro haben, werden diese Kosten in voller Höhe von den Versicherten getragen, es sei denn, sie sind zuzahlungsbefreit. Diese Umstände führen häufig dazu, dass Ärzte ASS-Präparate auf dem sog. „Grünen Rezept“ verordnen oder dass Versicherte die Arzneimittel auf Anordnung ohne Rezept kaufen. Auch wenn für ASS Kassenrezepte ausgestellt werden, so werden diese von den Apotheken nur dann an die GKV weitergeleitet, wenn auch andere Arzneimittel auf dem gleichen Rezept verordnet wurden. Ist das ASS-Arzneimittel allein auf einem Rezeptformular verordnet, und zahlt der Patient dessen Preis komplett, landen diese Rezepte meistens in den Papierkorb, da sie nicht mehr zur Abrechnung herangezogen werden.

Tabelle 3.3.6 Anzahl Versicherte mit gleichzeitigen Verordnungen von ASS und anderen TAH pro Quartal 2012

Wirkstoff	1. Quartal	2. Quartal	3. Quartal	4. Quartal	VO in mind. 3 Quartalen	VO in allen 4 Quartalen
Clopidogrel und ASS	10.761	10.791	9.796	9.551	3.470	1.109
Prasugrel und ASS	1.346	1.569	1.585	1.658	599	160
Ticagrelor und ASS	861	1.246	1.397	1.715	455	147

Diese Daten machen deutlich, wie schwer es zu beurteilen ist, ob ASS tatsächlich indikationsgemäß mitverordnet wurde. So bekamen 2012 4.969 Versicherte Ticagrelor verordnet. Eine konsequente Mitverordnung von ASS lässt sich aber nur bei deutlich weniger Versicherten pro Quartal feststellen, nur 147 Versicherte weisen eine gleichzeitige Verordnung mit ASS über alle vier Quartale auf. Weiterhin ist es auffällig, dass die gleichzeitige Verordnung von ASS bei Clopidogrel im Jahresverlauf 2012 quartalsweise abnimmt, während sie bei Prasugrel und Ticagrelor zunimmt.

Clopidogrel alleine bekamen im Jahre 2012 54.633 von insgesamt 84.508 Versicherten, denen Clopidogrel verordnet wurde. 58.468 Versicherte erhielten im Jahre 2011 mindestens 193 DDD Clopidogrel. Im Jahre 2012 waren es 58.688. In beiden Jahren bekamen 38.342 Versicherte mindestens je 193 DDD, also insgesamt 386 DDD. Die Diagnose pAVK (ICD-10 I73.9) wurde im Jahre 2011 bei 183.489 Versicherten der BARMER GEK dokumentiert. Davon bekamen im Jahre 2011 20.545 Patienten Clopidogrel verordnet. Aus diesen Daten ergibt sich, dass Clopidogrel für ca. 18.000 Versicherte als Dauermedikation für einen Zeitraum länger als zwölf Monate verordnet wurde. Als Voraussetzung für diese Verordnung muss eine ASS-Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation wie z. B. Asthma bestehen. Andernfalls wären die Verordnungen nicht mit den Vorgaben der Arzneimittelrichtlinien konform.

Prasugrel soll laut den Therapiehinweisen des G-BA nicht an Patienten über 75 Jahre verordnet werden. Trotzdem bekamen im Jahr 2012 109 Männer und 61 Frauen über 80 Jahre insgesamt 394 Packungen Prasugrel. Bei den Versicherten über 75 Jahre waren es 228 Frauen und 384 Männer, für die im Jahr 2012 1.444 Packungen verordnet wurden.

Das Präparat Axanum® enthält die Kombination 81 mg ASS und 20 mg Esomeprazol (ein Protonenpumpenhemmer). Es soll laut Indikation dann gegeben werden, wenn während der Gabe von ASS Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren vorgebeugt werden soll. Die Kosten pro DDD be-

laufen sich bei dem noch patentgeschützten Präparat auf 0,50 Euro. Im Vergleich dazu liegen die Tagestherapiekosten in freier Kombination (1 DDD ASS kostet 0,03 Euro und 1 DDD Esomeprazol 0,28 Euro¹) mit 0,31 Euro deutlich niedriger. Obwohl dieses Präparat daher eindeutig unwirtschaftlich ist, wurden 2012 1.050 Packungen für 43.487 Euro verordnet.

Aggrenox[®] wird trotz der negativ ausgefallenen Nutzenbewertung im Jahr 2010 weiterhin verordnet. 2012 bekamen 15.935 Versicherte insgesamt 3,9 Mio. DDD für 7,1 Mio. Euro. Von diesen waren 91 % über 60 Jahre alt, 37 % über 80 Jahre alt.

Ticlopidin wurde 2012 an 1.012 Versicherte verordnet. Die 4.114 Packungen verursachten Kosten in Höhe von 216.220 Euro. Angesichts der verfügbaren Alternativen, die eine bessere Risiko-Nutzen-Relation aufweisen und der notwendigen Blutuntersuchungen bei Ticlopidin, sollte dieser Wirkstoff nur in Ausnahmefällen verordnet werden.

Wurden 2011 gerade einmal 152.042 DDD Ticagrelor verordnet, so waren es 2012 bereits 809.426 DDD (+432 %) mit einem Umsatz von 2,7 Mio. Euro. Diese Verordnungen entfielen auf 4.969 Versicherte der BARMER GEK (3.198 Männer und 1.771 Frauen).

Fazit

In Deutschland stehen diverse Thrombozytenaggregationshemmer zur Verfügung. Bei einigen von ihnen fehlen noch immer ausreichend evidenzbasierte Nutzenbelege. Weiterhin fehlen einheitliche Leitlinien zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall, in denen die aus aktuellen Studien und Nutzenbewertungen gewonnenen Erkenntnisse implementiert worden wären. Nur auf dieser Basis

¹ Berechnung anhand der drei günstigsten Präparate in der Packungsgröße N3 zum 01.04.2013, Quelle: Lauer-Taxe

wären sie aber von den Ärztinnen und Ärzten als „belastbare“ Entscheidungshilfen zu nutzen. Die antithrombotische Therapie sollte jedenfalls wirksam, sicher und wirtschaftlich sein – und dies ist nur mit dem richtigen Einsatz der richtigen Arzneimittel möglich.

3.4 Der Einsatz von Benzodiazepinen bei Menschen mit einer Demenzerkrankung

Gerd Glaeske, Jana Schulze

Stand der Forschung

Ein Artikel über eine prospektive Kohortenstudie aus dem Britischen Ärzteblatt im September 2012 (Billioti de Gage et al., 2012) hat die Diskussion um den Einsatz von Benzodiazepinen (BZ) bei Menschen mit einer Demenzerkrankung neu entfacht. Er hat die Frage aufgegriffen, ob eine regelmäßige Einnahme von BZ zu einem erhöhten Risiko führt, an einer Demenz zu erkranken. Die Studie kam, bezogen auf die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, zu dem Ergebnis, dass dieses Risiko um das 1,6fache gegenüber den Nicht-Benzodiazepinkonsumenten erhöht sein könnte. Diese Frage ist eine besonders wichtige für die heutige und zukünftige gesundheitliche Versorgung, denn zum einen gehören Benzodiazepine zu den Arzneimitteln, die bei älteren Menschen in allen Ländern vergleichsweise häufig eingesetzt werden (Fourrier et al., 2001; Hogan et al., 2003) und zum anderen bestimmen die Versorgung und Betreuung Demenzerkrankter mehr denn je den klinischen Alltag.

Benzodiazepine, die seit 1960 auf dem Arzneimittelmarkt verfügbar sind (1960 kam Chlordiazepoxid (Librium®), 1963 Diazepam (Valium®) auf den Markt), werden eingesetzt, wenn eine schlaffördernde, beruhigende, angst- und krampflösende oder auch eine muskelentspannende Wirkung erzielt werden soll. In der (Akut-) Psychiatrie sind BZ unverzichtbare Arzneimittel, die rasch wirken und insgesamt gut verträglich sind. Ihr Abhängigkeitspotenzial und die längeren Halbwertszeiten einzelner Präparate müssen beachtet werden (DHS, o. J.).

Gerade die Verringerung der kognitiven Fähigkeiten und das Abhängigkeitspotenzial werden noch immer zu wenig als unerwünschte Wirkungen

im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Mittel und der Folgepräparate aus der Gruppe der Benzodiazepinagonisten, der sog. Z-Drugs (v. a. Zolpidem und Zopiclon) wahrgenommen. Die Benzodiazepin-Familie ist angewachsen, leider auch der Anteil der Menschen, die unter Medikamentenabhängigkeit leiden. 1,5 bis 1,9 Millionen Menschen sind es insgesamt nach Schätzungen von Experten, 1,2 Millionen davon allein von Benzodiazepin-haltigen Mitteln, die als Tranquilizer und Schlafmittel verordnet werden. Betroffen sind vor allem ältere Menschen, darunter zwei Drittel Frauen. Ein großer Anteil dieser Mittel – schätzungsweise etwa ein Drittel bis die Hälfte – wird nicht wegen akut medizinischer Probleme, sondern langfristig zur Suchterhaltung und zur Vermeidung von Entzugserscheinungen verordnet. Abhängigkeit und Sucht sind aber unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln, die ebenso wie andere Nebenwirkungen beachtet und möglichst vermieden werden müssen (Glaeske & Janhsen, 2008).

Als Schlafmittel werden vor allem verordnet: Stilnox[®] mit dem Wirkstoff Zolpidem und Generika, Zopiclon-Generika, Lendormin[®], Noctamid[®], Radedorm[®], Flunitrazepam-Generika, Rohypnol[®] oder Planum[®].

Es gibt in der Zwischenzeit immer wieder Berichte über schwerwiegende zentrale Nebenwirkungen (Amnesie, visuelle Wahrnehmungsstörungen, Auslösung von Psychosen, optische Halluzinationen) nach der Einnahme von Zolpidem. Wichtig ist allerdings, dass Schlafmittel aus dem Benzodiazepin-Bereich weder besonders kurzwirkende (falls sie ein Durchschlafen ermöglichen sollen) noch langwirksame Mittel sein sollten. Die langwirksamen (z. B. Flurazepam, Flunitrazepam, Nitrazepam u. a., z. B. in Flunitrazepam-Generika oder Radedorm[®]) können nämlich noch am nächsten Morgen zu hang-over-Effekten und insbesondere bei älteren Menschen zu Stürzen und Knochenbrüchen führen (Wang et al., 2001). In den ersten Wochen nach Einnahmebeginn sind Benzodiazepine aber grundsätzlich mit dem Risiko von Stürzen verbunden. Dieses Risiko steigt mit dem Alter der Patientinnen und Patienten an (Hoffmann & Glaeske,

2006). Es ist daher dringend zu empfehlen, auf diese Schlafmittel bei älteren Menschen zu verzichten und andere Arzneimittel (z. B. sedierende Antidepressiva oder niedrig potente Neuroleptika wie Melperon®) in Erwägung zu ziehen, wenn keine der bekannten unerwünschten Wirkungen dagegen sprechen. Denkbar ist auch die gut kontrollierte Anwendung über kurze Zeit (nicht länger als 8 bis 14 Tage hintereinander) mittellang wirksamer Benzodiazepine wie Lormetazepam (z. B. in Noctamid®) oder Temazepam (z. B. in Remestan® oder Planum®) oder auch eines Vertreters der „Z-Drugs“ in niedriger Dosierung (Dundar et al., 2005). Es ist daher nicht akzeptabel, dass sich unter den 20 am häufigsten verkauften Schlafmitteln noch immer Radedorm® mit dem langwirkenden Nitrazepam befindet. Insgesamt zeichnen sich in den letzten Jahren aber zwei Trends ab. Einerseits nehmen die Verordnungen von Benzodiazepinen mit langwirksamen Wirkstoffen ab und andererseits nehmen die Verordnungen der Nichtbenzodiazepine, aber benzodiazepinagonistisch und damit den Benzodiazepinen ähnlich wirkenden Mitteln Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon zu. Die WHO hat deren Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial in der Zwischenzeit auf die gleiche Stufe wie das für Benzodiazepine gestellt (Schwabe & Paffrath, 2008).

Als Tranquilizer werden verordnet: Diazepam-Generika, Tavor® und Lorazepam-Generika, Lexotanil®, Normoc® und Bromazepam-Generika, Adumbran® und Oxazepam-Generika, Tranxilium®, Faustan®.

Solche Tranquilizer sollten sinnvollerweise und evidenzgestützt nur kurzfristig (8 bis 14 Tage) gegen Angst- und Panikattacken, gegen Fieberkrämpfe (v. a. bei Kindern) und zur Muskelentspannung (v. a. vor Operationen) eingesetzt werden. Es ist davon auszugehen, dass Personen, die über zwei bis drei Monate solche Benzodiazepin-haltigen Mittel ohne Unterbrechung einnehmen, eine Abhängigkeit entwickelt haben dürften (Madhusoodanan & Bogunovic, 2004).

Bei den Auswertungen über Langzeitverordnungen zeigt sich, dass davon deutlich mehr Frauen im höheren Lebensalter betroffen sind als Männer, der Anteil reicht bis zu 8% bei den Frauen über 70 Jahre. Für eine Dauertherapie mit Benzodiazepin-haltigen Mitteln gibt es jedoch keine unterstützende Evidenz. Die vorhandenen Studien untersuchen ausschließlich die Wirksamkeit von Benzodiazepinen in der Kurzzeitbehandlung (Madhusoodanan & Bogunovic, 2004). Der Langzeitgebrauch von Benzodiazepinen ist daher unangebracht, insbesondere bei älteren Menschen, die häufig (bis zu 20%) unter Schlafstörungen leiden. Gerade bei älteren Menschen sind aber Besonderheiten zu beachten – die verlängerte Wirkdauer und Wechselwirkungen (vgl. Madhusoodanan & Bogunovic, 2004). Aber auch kurzwirksame Benzodiazepine in höherer Dosierung sollen vermieden werden, da sich gegen die schlaffördernde Wirkung rasch eine Toleranz entwickelt. Trotzdem findet eine solche Abhängigkeit zumeist als low-dose-dependency statt, das bedeutet, dass bei vielen Menschen keine Dosiserhöhung stattfindet.

Um das Risiko von Missbrauch und Abhängigkeit zu minimieren, empfehlen nationale wie internationale Leitlinien, Benzodiazepine und Z-Drugs in der möglichst niedrigsten Dosis und maximal über vier Wochen einzusetzen (DGN, 2008), es gibt auch Empfehlungen für Ältere, nach denen eine Behandlung mit Hypnotika eine Dauer von zehn Tagen allgemein nicht überschreiten sollte. Die aktuelle Versorgungssituation liefert jedoch ein anderes Bild. Viele Studien konnten zeigen, dass diese Mittel häufig über einen deutlich längeren Zeitraum eingesetzt werden und noch immer besonders oft älteren Menschen, insbesondere Frauen verordnet werden.

Wenn ältere Menschen BZ einnehmen sollen, ist jedoch Vorsicht geboten. Im Verlauf des Alterungsprozesses kommt es zu Veränderungen physiologischer und organbezogener Parameter, welche einen potenziellen Einfluss auf die Arzneimitteltherapie haben können (Burkhardt & Wehling, 2010). Grundsätzlich muss bei der Verordnung psychotroper Arzneimittel für Demenzerkrankte darauf geachtet werden, dass Arzneimittel mit

einem anticholinergen Potenzial vermieden werden sollten. Das gleiche gilt für sedierend wirkende Mittel, um die kognitiven Fähigkeiten nicht zusätzlich zu mindern. Besonderheiten, die bei der Verordnung älterer Menschen beachtet werden sollten, gelten bei Demenzerkrankten im besonderen Maße (DGPPN & DGN, 2009). So kann die Einnahme von Benzodiazepinen zu paradoxen Erregungs- und Verwirrtheitsreaktionen führen, die von Wahnvorstellungen und Aggressivität begleitet werden können. Auch die muskelentspannende und dämpfende Wirkung bringt Gefahren mit sich. Unkoordinierte Bewegungen, ein möglicher Blutdruckabfall sowie eine Minderung der Wahrnehmungs- und Reaktionsfähigkeit erhöhen das Risiko zu stürzen (Mutschler et al., 2001; Hoffmann & Glaeske, 2006; Woolcott et al., 2009). Stürze sind besonders im höheren Lebensalter mit komplikationsreichen Folgen verbunden.

Werden BZ bei Demenzerkrankten eingesetzt, sind besonders weitere mögliche Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten zu bedenken sowie das Abhängigkeitspotenzial. Werden BZ plötzlich abgesetzt, besteht die Gefahr eines Deliriums (Jessen & Spottke, 2010). Leitlinien zur Versorgung Demenzerkrankter betonen daher, dass auf Benzodiazepine bei der Behandlung von Schlafstörungen innerhalb einer Demenzerkrankung sowie beim Auftreten nicht-kognitiver Verhaltenssymptome verzichtet werden sollte (DEGAM, 2008; DGPPN & DGN, 2009; SIGN, 2006). Die lange Halbwertszeit, die erhöhte Sturzneigung sowie die Gefahr paradoxer Reaktionen erfordern eine ausgesprochen sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung, so die Autoren der Leitlinien. Nur in Einzelfällen sollten kurzwirksame Präparate in Einzeldosen in Betracht gezogen werden. Die kurzfristige negative Wirkung von Benzodiazepinen auf die kognitiven Fähigkeiten ist bekannt (Mutschler et al., 2001; Buffett-Jerrott & Steward, 2002). Welche langfristigen Auswirkungen die Einnahme von Benzodiazepinen auf die kognitiven Fähigkeiten hat und ob diese Arzneimittel das Entstehen einer Demenzerkrankung begünstigen, zeigt sich in Studienergebnissen widersprüchlich (Gallacher et al., 2012; Verdoux et al., 2005; Fastbom et al., 1998; Boeuf-Cazou et al., 2011). Ein kausa-

ler Zusammenhang zwischen der regelmäßigen Einnahme von BZ und einer Demenzerkrankung ist auch deshalb schwer zu untersuchen, da Schlafstörungen und Angstzustände – die wichtigsten Indikationsgebiete von BZ – gleichzeitig auch die frühen Anzeichen einer beginnenden Demenzerkrankung sein können. Einige Forscher gehen also davon aus, dass BZ eher begleitend zu einer Demenzerkrankung eingenommen werden und die klinische Diagnose nur zeitlich versetzt gestellt wird (Bocti et al., 2012). Es wird sogar diskutiert, ob eine Benzodiazepin-Einnahme als eine Art „Frühmarker“ für eine Demenzerkrankung angesehen werden könnte (Huber-Geismann, 2013; Müller, 2012). Trotz aller möglicher Einwände gegen die Studie von Billioti de Gage und Kollegen von 2012 bleibt festzuhalten, dass eine Langzeitverordnung von Benzodiazepin-Derivaten (dazu sollten auch die Z-Drugs gezählt werden) über Jahre keineswegs der vorliegenden Evidenz über diese Mittel entspricht und daher als potenziell problematisch und gefährlich für ältere Menschen anzusehen ist. Die Diskussion über einen „Frühmarker“ für eine Demenzerkrankung muss in diesem Zusammenhang daher als eher abwegig klassifiziert werden. Auch wenn es bisher keinen kausalen Zusammenhang zwischen der langjährigen Einnahme von Benzodiazepinen und dem Auftreten einer Demenz zu geben scheint, so ist schon alleine die Tatsache, dass Menschen mit Demenz über Jahre solche kognitiv einschränkenden Arzneimittel verordnet bekommen, als Fehlversorgung zu brandmarken. Aus diesem Grunde haben wir in diesem Arzneimittel-Report gezielt untersucht, welcher Anteil von Patientinnen und Patienten mit Demenz auch bei uns Benzodiazepine verordnet bekommt und wie sich dieser Anteil von gleichaltrigen Menschen ohne Demenz unterscheidet. Das Ergebnis ist ebenso bestürzend wie das in Frankreich, über das Billioti de Gage und Kollegen in ihrer Studie 2012 berichtet haben: Der Anteil der ohnehin schon in ihren kognitiven Fähigkeiten eingeschränkten Menschen mit Demenz bekommt deutlich mehr dieser beruhigenden Benzodiazepine als Menschen ohne Demenz erhalten. Die PRISCUS-Liste weist schon seit Jahren darauf hin, dass Benzodiazepine grundsätzlich bei älteren Menschen wegen der Verschlechterung der kognitiven Fähigkeit und des

Abhängigkeitspotenzials eher ungeeignete Mittel sind – um wie vieles ungeeigneter sind sie dann bei Menschen, die aufgrund ihrer Demenz unter einer progredienten Abnahme ihrer kognitiven, sozialen und kommunikativen Fähigkeiten leiden. Die Verordnung von Benzodiazepinen für ältere Menschen, insbesondere aber für Patienten mit Demenz, sollte unterbleiben – dies sollte endlich von Ärztinnen und Ärzten berücksichtigt werden.

Datenanalyse zur Verordnung von Benzodiazepinen bei Menschen mit Demenzerkrankung

Methodisches Vorgehen

Der Fokus der Analysen liegt auf der Verordnung von Benzodiazepinen im Jahr der Neuerkrankung, der Inzidenz. Als inzident erkrankt gilt ein Versicherter dann, wenn er vor dem Jahr der ersten Demenzdiagnose frei von einer Demenzdiagnose ist und dann in drei von vier aufeinander folgenden Quartalen gesicherte Demenzdiagnosen erhält. Zudem muss der Versicherte sowohl im Jahr vor der Diagnosestellung als auch im gesamten Inzidenzjahr durchgängig bei der BARMER GEK versichert sein und mindestens 65 Jahre alt sein. Zusätzlich haben wir auf eine Kohorte zurückgegriffen, die im Rahmen der Arbeit des Kompetenznetzwerkes Degenerative Demenzen (KNDD) erstellt worden ist. Sie beruht auf der Basis von Abrechnungsdaten aus den Jahren 2004 bis 2006 der damaligen Gmünder ErsatzKasse (GEK) und umfasst Patientinnen und Patienten mit einer inzidenten Demenzdiagnose nach der oben beschriebenen Definition. Zu jeder neuerkrankten Person wurden anhand eines Matching-Verfahrens vier Kontroll-Versicherte ausgewählt. Die vier Matching-Variablen sind Alter und Geschlecht sowie die Anzahl aufgesuchter Ärzte und die Anzahl an Arztkontakten im Jahr vor der Diagnosestellung. Weitere Erläuterungen und Auswertungen zu Arbeiten mit dieser Kohorte sind bereits erschienen (siehe hierzu beispielsweise: Eisele et al., 2010; Beekmann et al., 2012).

Die folgenden ATC- (Teil-) Angaben wurden in die Analyse der Benzodiazepin-Verordnungen bei Demenzerkrankten mit aufgenommen: N05BA, N05CD, N03AE, M03BX07. Als wichtige Vertreter der Psychopharmaka wurden nur für die aktuellen Daten der BARMER GEK sowohl Neuroleptika- (N05A sowie N05CM22) als auch Antidepressivaverordnungen (N06) mit ausgewertet.

Ergebnisse

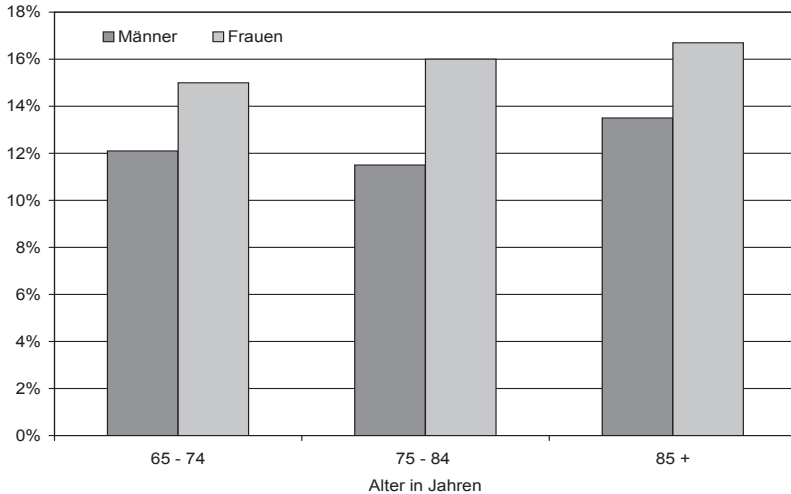
Im Jahr 2010 konnten nach unseren Einschlusskriterien 23.507 Versicherte der BARMER GEK mit einer neuen Demenzdiagnose selektiert werden, die dann je nach Quartal der Erstdiagnose über ein Jahr beobachtet wurden. Mit knapp 70 % ist das weibliche Geschlecht in dieser Erkrankungsgruppe dominierend. Zudem wird die Diagnose vor allem nach dem 74. Lebensjahr gestellt.

Die Verordnungsprävalenz für Benzodiazepine steigt mit dem Alter der Menschen mit Demenz an, Frauen bekommen in allen hier ausgewerteten Altersgruppen mehr Verordnungen als Männer. Das gleiche gilt für die weiteren Psychopharmakaverordnungen, die mit in die Analyse aufgenommen wurden. Mehr als 50 % der Demenzerkrankten erhalten mindestens eine Verordnung für ein Antidepressivum oder Neuroleptikum im Jahr der Inzidenz. Diese aktuellen Zahlen zeigen nachdrücklich die hohe Relevanz von Psychopharmakaverordnungen im Rahmen von Demenzerkrankungen.

Tabelle 3.4.1 Verordnungsprävalenz von Benzodiazepinen und Psychopharmaka bei Versicherten der BARMER GEK mit Demenzerkrankung im Inzidenzjahr (2010/2011)

	Anzahl inzident Demenzerkrankter (n) im Jahr 2010/2011	Verordnungsprävalenz der Benzodiazepine im Inzidenzjahr	Verordnungsprävalenz ausgewählter Psychopharmaka im Inzidenzjahr
Alter in Jahren			
65-74	4.385	13,8%	49,0%
75-84	10.082	14,3%	50,6%
85+	9.040	16,0%	54,0%
Geschlecht			
Männlich	7.259	12,1%	43,6%
Weiblich	16.248	16,1%	55,2%
Gesamt	23.507	14,9%	51,6%

Abbildung 3.4.1 Verordnungsprävalenz von Benzodiazepinen bei Versicherten der BARMER GEK mit Demenzerkrankung im Inzidenzjahr stratifiziert nach Alter und Geschlecht (2010/2011)



Die folgende Tabelle 3.4.2 zeigt die kritischen Verordnungsunterschiede zwischen älteren Menschen mit und ohne Demenz. Das Risiko, eine Benzodiazepin-Verordnung zu bekommen, ist bei Menschen mit Demenz um das 1,5fache erhöht. Damit scheinen die schon bestehenden kognitiven Verschlechterungen dieser Patientinnen und Patienten kein Grund für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte zu sein, diese Mittel eher nicht einzusetzen. Ohne Zweifel sind viele ältere Menschen abhängig von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln, daher bekommen auch viele ältere Menschen aus Gründen eines Entzugsvermeidungsverhaltens oftmals dauerhaft solche Benzodiazepine, damit keine quälenden Entzugssymptome bei einer Einnahme- und Verordnungsunterbrechung auftreten. Warum dies allerdings zu solchen auffälligen Unterschieden in der Verordnungshäufigkeit führt, muss dringend weiter untersucht werden. Denkbar wäre doch, dass sich bei Menschen mit einer langjährigen Benzodiazepinabhängigkeit eher eine Demenz entwickelt als bei denen, die solche Mittel deutlich seltener eingenommen haben. Ohne Zweifel hat die französische Studie zu solchen Überlegungen berechtigten Anlass gegeben.

Tabelle 3.4.2 Verordnungsprävalenz von Benzodiazepinen bei Versicherten der GEK mit und ohne Demenzerkrankung im Jahr der Inzidenz (2005/2006) mit den dazugehörigen Odds Ratios

	Demenzerkrankte (n=1.848)	Kontrollen (n=7.385)	Odds Ratio (95% CI)
Alter in Jahren			
65-74	16,4%	8,3%	2,18 (1,66-2,85)
75-84	15,4%	11,9%	1,34 (1,09-1,66)
85+	18,9%	15,4%	1,29 (0,97-1,71)
Geschlecht			
Männlich	14,5%	7,9%	1,98 (1,59-2,45)
Weiblich	18,8%	15,7%	1,25 (1,03-1,51)
Gesamt	16,5%	11,6%	1,51 (1,31-1,74)

3.5 Therapie der Rheumatoiden Arthritis

Anna Hinrichs, Roland Windt

Einführung

Das Wort „Rheuma“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet „ich fließe“. In der Antike stellte man sich vor, dass vom Kopf aus Ströme in verschiedene Körperregionen fließen und dort Krankheiten auslösen. Heutzutage verbinden die Menschen mit dem Begriff „Rheuma“ Krankheiten des rheumatischen Formenkreises, bei der ausstrahlende Schmerzen im Bewegungsapparat durchaus einen „fließenden Charakter“ haben können. Eine dieser Krankheiten des rheumatischen Formenkreises ist die Rheumatoide Arthritis (RA), die häufigste Form der chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen. Sie kommt bei etwa 0,5% bis 1% der erwachsenen Bevölkerung in Industrienationen vor (WHO, 2003), wobei Frauen häufiger als Männer betroffen sind. Neuere epidemiologische Untersuchungen bestätigen diese Einschätzungen (Helmick et al., 2008). Pro Jahr muss mit 20 bis 30 Neuerkrankungen je 100.000 Männer und 40 bis 60 Neuerkrankungen je 100.000 Frauen gerechnet werden. Die Ursache der Erkrankung ist bis heute nicht ausreichend geklärt. Es gilt jedoch als gesichert, dass komplexe genetische, immunologische und hormonelle Prozesse mit Umweltfaktoren (z. B. Infektionen, Rauchen) zusammenwirken (Symmons, 2002). Es handelt sich bei der Rheumatoiden Arthritis um eine Autoimmunerkrankung, d. h. das Immunsystem erkennt körpereigenes Gewebe als zu bekämpfenden Fremdkörper und greift dieses an. Einher geht die Erkrankung mit Schmerzen, Gelenkschwellungen, der Zerstörung von Gelenkflächen, Gelenkdeformierung und Funktionsverlust, sodass die Erkrankung häufig zu dauerhaften Einschränkungen bei der Durchführung vieler Aktivitäten des Alltags führt (Zink et al., 2010). Der Verlauf der Erkrankung kann im Einzelfall kaum vorhergesagt werden. Entscheidende Bedeutung haben frühe Erkennung und Therapieeinleitung, um die Krankheitsaktivität von Beginn an konsequent kontrollie-

ren zu können. Hintergrund: Die in bildgebenden diagnostischen Verfahren sichtbare Zerstörung der Gelenke verläuft am schnellsten zu Beginn der Erkrankung, sodass eine nachhaltige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs zu diesem frühen Zeitpunkt relativ gut gelingen kann (Zink et al., 2010; Nell et al., 2004; Smolen et al., 2010).

Pharmakotherapie der Rheumatoiden Arthritis

2011 erschien eine von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) erarbeitete Leitlinie der Qualität S3 (=systematisch evidenz- und konsensbasiert nach der Stufenklassifikation der AWMF), welche sich vor allem auf diese frühe Phase der Rheuma-Therapie bezieht (DGRh, 2011). Auf den im Jahre 2010 publizierten EULAR-Empfehlungen (European League Against Rheumatism) basiert die 2012 neu herausgegebene S1-Leitlinie mit „Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der Rheumatoiden Arthritis“. Hier werden die Empfehlungen für den Arzneimitteleinsatz bei fortgeschrittenem Erkrankungsverlauf dargestellt (DGRh, 2012).

Für die medikamentöse Behandlung der Rheumatoiden Arthritis stehen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Glukokortikoide („Kortison“) sowie krankheitsmodifizierende Antirheumatika, sog. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) zur Verfügung. NSAR bewirken eine schnelle Minderung der entzündlich bedingten Schmerzen. Sie verringern die Gelenksteife und verbessern die Mobilität, ohne jedoch das Krankheitsgeschehen anhaltend und langfristig zu beeinflussen (DGRh, 2011). Die Glukokortikoid-Therapie hat sich auf Grund ihrer symptomlindernden und entzündungshemmenden Wirkung in der Rheumatherapie ebenfalls gut etabliert (Laan et al., 1999). Um die verzögert einsetzende Wirkung der DMARDs zu überbrücken, wird der Einsatz von niedrig bis mittelhoch dosierten Glukokortikoiden bereits bei Behandlungsbeginn empfohlen (DGRh, 2011; DGRh, 2012).

Nur die krankheitsmodifizierenden Antirheumatika besitzen die Fähigkeit, in den Mechanismus der Erkrankung einzugreifen. Unterschieden werden kann hierbei zwischen synthetisch hergestellten DMARDs (sDMARDs) und biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs, „Biologika“). Zu den am häufigsten eingesetzten sDMARDs zählen Methotrexat (z. B. Metex[®], Lantarel[®], diverse Generika), Sulfasalazin (z. B. Azulfidine RA[®], Pleon RA[®], diverse Generika), die Malariamittel Hydroxychloroquin (Quensyl[®]) und Chloroquin (Resochin[®]) sowie der 1999 eingeführte Pyrimidinsynthesehemmstoff Leflunomid (Arava[®], diverse Generika). Die ersten bDMARDs zur Behandlung der RA wurden in Europa in den Jahren 1999 und 2000 zugelassen: Infliximab (Remicade[®]), Etanercept (Enbrel[®]). Bei Rituximab (MabThera[®]) erfolgte die Zulassung 1998 zunächst nur für die Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms, einer Krebserkrankung. 2006 folgte die Zulassung für das Anwendungsgebiet Rheumatoide Arthritis. Zum aktuellen Zeitpunkt befinden sich neun Biologika für die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis auf dem deutschen Arzneimittelmarkt. Die gentechnisch aus lebenden Zellkulturen hergestellten bDMARDs greifen über unterschiedliche Mechanismen an verschiedenen Stellen des Entzündungsprozesses ein, wobei die meisten von ihnen zu den Hemmstoffen (Inhibitoren) des Entzündungsbotenstoffes Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha gehören (Certolizumab, Golimumab, Etanercept, Infliximab, Adalimumab). Daneben stehen noch Inhibitoren der Entzündungsbotenstoffe Interleukin-1 (Anakinra) und Interleukin-6 (Tocilizumab) sowie ein Präparat zur Verringerung der Zahl der reifen B-Lymphozyten (Rituximab) zur Verfügung. Zudem gibt es ein Medikament, das die Aktivierung der T-Lymphozyten durch antigenpräsentierende Zellen verhindert (Abatacept). Es mangelt derzeit allerdings noch an Studien, welche die Wirksamkeit der einzelnen Biologika untereinander vergleichen (Singh et al., 2009).

Mittel der Wahl zur Basistherapie ist auch in den aktuell erschienenen Therapieempfehlungen nach wie vor Methotrexat. Bei aktiver Erkrankung sollte dieser Wirkstoff zur Erstbehandlung in Form einer Monotherapie

rapie – initial kombiniert mit Glukokortikoiden – eingesetzt werden. Wenn sich trotz optimierter Monotherapie keine ausreichende Reduzierung der Krankheitsaktivität einstellt, wird nach acht bis zwölf Wochen für Patientinnen und Patienten mit eher günstigen Prognosefaktoren zunächst eine Kombination klassischer DMARDs empfohlen. Liegt eine hohe Krankheitsaktivität vor, sollten Patientinnen und Patienten nach Versagen der ersten Therapie-Strategie direkt auf ein Biologikum in Kombination mit dem klassischen DMARD eingestellt werden (DGRh, 2012). Dieses Vorgehen hat sich nach neueren Daten als vorteilhaft gegenüber der Kombination mit einem weiteren synthetischen Basistherapeutikum erwiesen (van Vollenhoven et al., 2012). Zur Monotherapie bei Methotrexat-Unverträglichkeit sind nur die Biologika Etanercept, Certolizumab und Tocilizumab zugelassen.

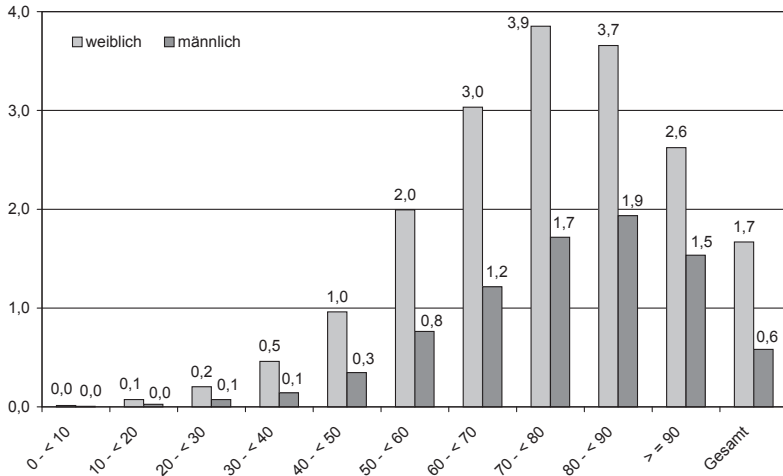
Im Hinblick auf schwere Infektionen, die durch immunmodulierende Medikamente verursacht werden können (Bernatsky et al., 2010), ist eine besondere Wachsamkeit bei Patientinnen und Patienten unter einer Biologika-Therapie erforderlich: Akute schwere Infektionen stellen eine absolute Kontraindikation für den Einsatz von TNF-alpha-Hemmern dar, Patientinnen und Patienten müssen zudem vor Therapiebeginn auf latente Tuberkulose gescreent werden. Während und nach der Therapie ist auf Infektanzeichen zu achten, gegebenenfalls ist die Behandlung zu unterbrechen. Injektions-, Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen sind für alle Wirkstoffe in den Fachinformationen beschrieben. Neben dem Sicherheitsaspekt sind auch die resultierenden Therapiekosten nicht außer Acht zu lassen: Eine Behandlung mit Biologika verursacht deutlich höhere direkte Kosten als eine Therapie mit synthetisch hergestellten DMARDs: Die Jahrestherapiekosten belaufen sich auf 20.000 Euro und mehr, während die Methotrexat-Therapie im Jahr maximal einige hundert Euro kostet (KBV, 2010).

Bedeutung der Erkrankung innerhalb der BARMER GEK

Für diese Analyse wurden Routinedaten von Versicherten der BARMER GEK ausgewertet, für die im ambulant-ärztlichen Versorgungsbereich im Jahr 2011 eine gesicherte Diagnose für Rheumatoide Arthritis (ICD-10-Schlüssel M05 oder M06) vorlag, und zwar in mindestens zwei Abrechnungsquartalen. Dieses Vorgehen wurde analog zur Systematik des Morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) gewählt: Um als Krankenkasse für erkrankte Versicherte eine Geldzuweisung aus dem Gesundheitsfonds zu erhalten, muss der betreffende Patient die sogenannten M2Q-Kriterien erfüllen – das heißt die Codierung der jeweiligen Diagnose muss bei ambulanter Behandlung zweimal in unterschiedlichen Quartalen erfolgt sein.

Die Zuweisung im Morbi-RSA für die Rheumatoide Arthritis mit Dauermedikation beträgt übrigens nach der letzten Bekanntmachung zum Gesundheitsfonds 3.687,11 Euro im Jahr, zzgl. der Zu- und Abschläge nach Alter und Geschlecht (Bundesversicherungsamt, 2013). Betrachtet man dagegen die Kosten für Biologika, die pro Jahr 20.000 Euro und mehr betragen können, so wird deutlich, dass die Zuweisung für solche Patientinnen und Patienten auffällig niedrig ausfällt („negativer Deckungsbeitrag“), weil der Zuweisungswert den Durchschnittswert der Behandlungskosten aller Versicherten mit Rheumatoider Arthritis widerspiegelt. Und die werden offenbar besonders häufig mit kostengünstigen nicht-steroidalen Antirheumatika oder Basistherapeutika behandelt. Möglicherweise müssten sich die Morbi-RSA-Zuweisungen in diesem Indikationsbereich stärker an der Behandlungsnotwendigkeit orientieren, um Behandlungsoptionen, die den Patientinnen und Patienten nutzen könnten, die aber besonders teuer sind, nicht zur finanziellen Belastung für die jeweiligen Kassen werden zu lassen.

Abbildung 3.5.1 Prävalenz der Rheumatoiden Arthritis nach Altersgruppen und Geschlecht [in %] im Jahr 2011



Im Jahr 2011 lag für insgesamt 110.165 Versicherte in mindestens zwei Quartalen die Diagnose „Rheumatoide Arthritis“ vor. Dies entspricht einer Prävalenz in der Kassenpopulation von etwa 1,2%. Während sie bei den weiblichen Versicherten bei 1,7% liegt, sind es bei den männlichen Versicherten lediglich 0,6%. Mit einem Anteil von knapp 80% waren die Betroffenen zu mehr als drei Vierteln weiblich und im Mittel 65,2 Jahre alt (Standardabweichung 14,2 Jahre) (s. Abbildung 3.5.1).

Arzneimittelverordnungen bei Versicherten mit Rheumatoider Arthritis

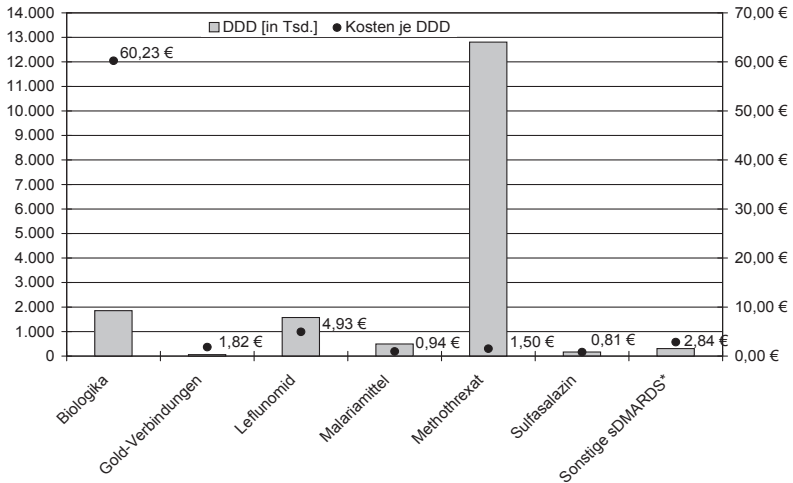
In Abbildung 3.5.2 ist dargestellt, welche Rheuma-Basistherapeutika für die betroffene Versichertenpopulation im Jahr 2011 verschrieben wurden: Die höchsten Verordnungsmengen entfielen mit fast 13 Mio. definierten Tagesdosen (DDD) auf Methotrexat. Damit erhielt jeder Rheuma-Patient im Schnitt an jedem dritten Tag ein solches Basistherapeutikum. Eine derartige Methotrexat-Therapie ist bei Kosten pro Tagesdosis in Höhe von

1,50 Euro vergleichsweise günstig. 40mal so hoch sind die Kosten pro DDD bei den Biologika (bDMARDs), von denen aber ambulant nur etwa 2 Mio. Tagesdosen verordnet wurden. Nicht unerhebliche Mengen dürften darüber hinaus noch im stationären Bereich eingesetzt werden. Auf andere Basistherapeutika (z. B. Leflunomid und Sulfasalazin) entfielen deutlich geringere Mengen.

Abbildung 3.5.3 gibt Auskunft darüber, auf welche Therapiestufen sich die Rheuma-Patientinnen und -Patienten verteilen, und zwar unter der Prämisse, dass diese Patientinnen und Patienten ein ganzes Jahr auf ein und derselben Therapiestufe verbleiben. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden hier nicht alle Varianten dargestellt, auf der „therapieintensivsten“ Stufe bDMARDs (Biologika) sind beispielsweise alle anderen Arzneimittel zusätzlich möglich, auf der Stufe darunter (sDMARDs) alle anderen außer bDMARDs usw. Sieht man von den hochaltrigen Versicherten ab, erhalten knapp über 20 % überhaupt keine Rheuma-Medikation und etwa genauso viele lediglich NSAR als Arzneimittel. Der Anteil der mit Glukokortikoiden (evtl. auch in Kombination mit NSAR) behandelten Patientinnen und Patienten liegt im Schnitt etwas unter 20 % und steigt mit zunehmendem Alter der Versicherten. Durchschnittlich erhalten lediglich etwas mehr als ein Drittel der Rheuma-Patientinnen und Patienten krankheitsmodifizierende Basistherapeutika (DMARDs), ein Großteil davon Methotrexat. Im Mittel bekommen etwa 6 % der Rheumapatienten Biologika (bDMARDs) verordnet. Bei jüngeren Erkrankten im Alter zwischen 10 und 50 Jahren liegt der Anteil höher (über 10 %). Dies lässt sich möglicherweise durch die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen erklären: Danach sind Daten von Patientinnen und Patienten in der untersten Altersgruppe (0 bis unter 10 Jahre) meist nur eingeschränkt verfügbar und für Patientinnen und Patienten über 65 Jahre gebe es Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Infektionen im Rahmen der Biologika-Therapie. Hinzu kommt, dass bei älteren Patientinnen und Patienten im Allgemeinen die Filtrationsfunktion der Nieren abnimmt und dadurch auch die Ausscheidung von Arzneistoffen beeinflusst wird. Da die Hersteller die Wirkung der Biologika aber nicht bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (Niereninsuf-

fizienz) untersucht haben, existiert für diese Patientengruppe keine angepasste Dosisempfehlung.

**Abbildung 3.5.2 Verordnete Basistherapeutika im Rahmen der RA-Therapie:
Verordnete Tagesdosen (DDD in Tsd.) und Kosten je DDD im Jahr
2011**



* Azathioprin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Penicillamin

Mit knapp über 700.000 Tagesdosen (DDD) war das für Versicherte mit Rheumatoider Arthritis im Jahr 2011 am häufigsten verschriebene Biologikum der TNF-Blocker Etanercept (Enbrel®), dicht gefolgt von Adalimumab, einem Antikörper, der ebenfalls gegen den körpereigenen Entzündungsvermittler TNF gerichtet ist (s. Tabelle 3.5.1). Obwohl für relativ wenige Versicherte verordnet (2.887 bzw. 2.512), lagen die Umsätze dieser Biologika allein im ambulanten Bereich aufgrund des hohen Arzneimittelpreises bei 42,8 bzw. 39,6 Mio. Euro (nur Rheumatiker in der BARMER GEK), was Pro-Kopf-Kosten von etwa 15 Tsd. Euro im Jahr entspricht. Dass die Wirkstoffe aus der Gruppe der TNF-Blocker den Biologikamarkt dominieren, ist plausibel: Laut den aktuellen Empfehlungen handelt es sich bei diesen Substanzen um die Biologika der ersten Wahl, da deren Erprobungsgrad im Rahmen der Rheuma-Therapie am größten ist (Sm-

len et al., 2010; a-t, 2012). Aussagekräftige Studien, welche die TNF-Blocker direkt untereinander vergleichen, existieren aktuell zwar nicht (Singh et al., 2009), indirekte Vergleiche einiger Metaanalysen (Zusammenfassung von verschiedenen wissenschaftlichen Untersuchungen) deuten allerdings auf eine bessere therapeutische Wirksamkeit von Etanercept und Certolizumab hin. Etanercept könnte sich zudem hinsichtlich der Arzneimitteltherapiesicherheit als vorteilhafter erweisen (Singh et al., 2009; Schmitz et al., 2012). Am wenigsten verordnet wurde im Jahr 2011 der Wirkstoff Anakinra. Dies ist angesichts der aktuellen Leitlinienempfehlungen ebenfalls nachvollziehbar, da die Substanz sowohl in den aktuellen DGRh- als auch in den EULAR-Leitlinien nicht zu den Biologika der ersten Wahl gezählt wird. Das britische NICE (National Institut for Health and Clinical Excellence) empfiehlt sogar, den Wirkstoff nur im Rahmen von Studien einzusetzen (NICE, 2009).

Abbildung 3.5.3 Arzneimittel-Therapiestufen bei Versicherten mit RA nach Alter im Jahr 2011

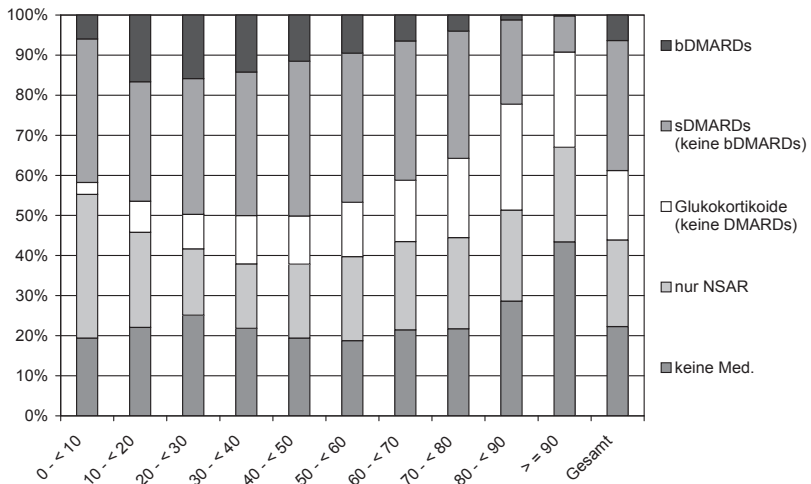


Tabelle 3.5.2 zeigt, welche Darreichungsformen von Methotrexat und Glukokortikoiden verordnet werden. Methotrexat wird in 53 % der Fälle als Tablette verschrieben, in den übrigen 47 % der Fälle als Ampulle zur Injektion (Spritzen). Im Falle des Wirkstoffes Methotrexat gilt, dass Spritzen besser verträglich und stärker wirksam sind. Deshalb werden Injektionsspritzen v. a. dann gegeben, wenn eine stärkere Wirkung erzielt werden soll, z. B. im Rahmen der Therapie-Einleitung. Auch wenn es bei der Tabletteneinnahme zu Verträglichkeitsproblemen kommt, sind die Spritzen – sofern die Anwendung geeignet ist und keine Trypanophobie („Spritzenangst“) besteht – eine sinnvolle Option (Braun et al., 2008). Glukokortikoide werden aktuell überwiegend in Tablettenform verabreicht.

Tabelle 3.5.1 Biologika-Verordnungen für Versicherte mit RA nach Umsatz im Jahr 2011

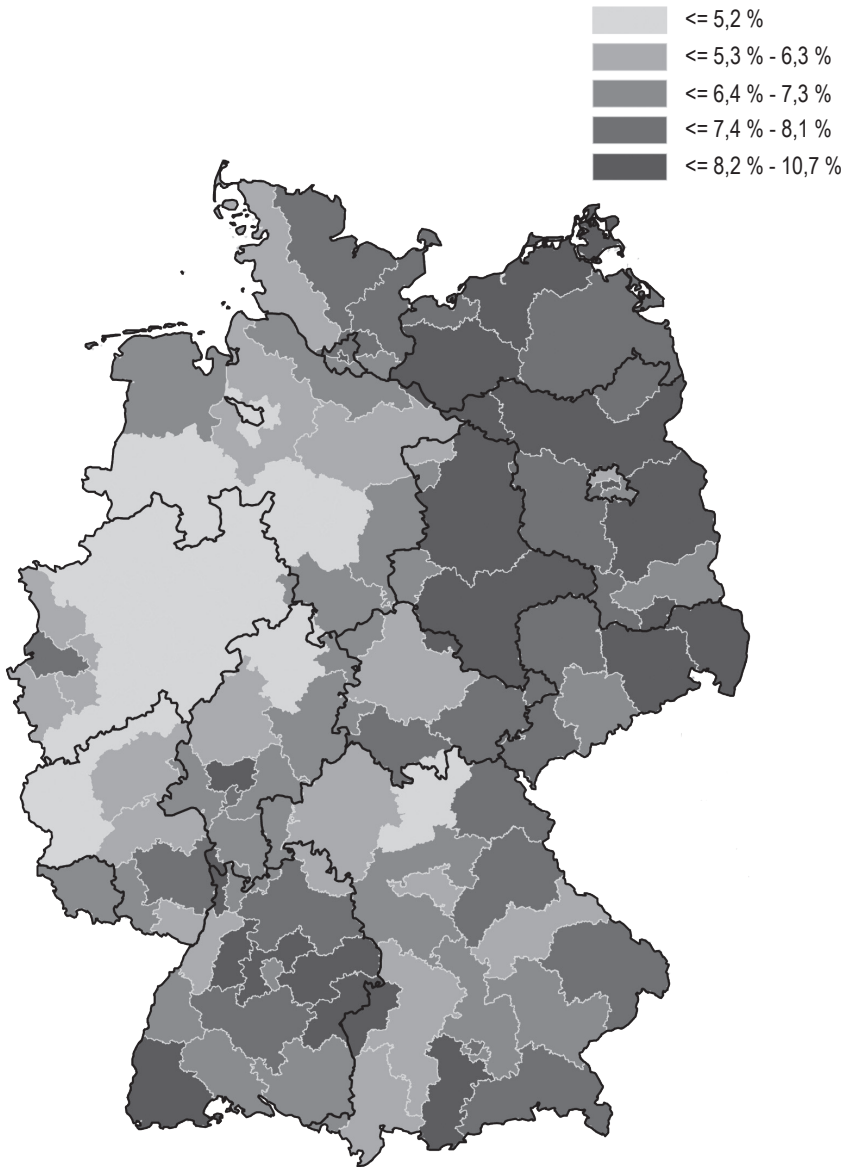
Präparat (Wirkstoff)	Wirkweise	Umsatz [€]	Anzahl VO	Anzahl Vers.	DDD
Enbrel® (Etanercept)	TNF-Blockade	42.784.665,0	11.136	2.887	700.559
Humira® (Adalimumab)	TNF-Blockade	39.618.463,8	8.551	2.512	624.347
Remicade® (Infliximab)	TNF-Blockade	5.981.791,4	2.119	384	171.573
RoActemra® (Tocilizumab)	Interleukin-6-Hemmung	5.963.798,7	5.927	463	96.152
Simponi® (Golimumab)	TNF-Blockade	5.722.927,5	1.350	396	97.530
MabThera® (Rituximab)	CD20-Hemmung	4.264.416,0	2.078	425	32.319
Cimzia® (Certolizumab pegol)	TNF-Blockade	3.926.785,2	1.074	313	72.628
Orencia® (Abatacept)	Hemmung der T-Zell-Costimulation	2.878.116,3	1.892	246	47.306
Kineret® (Anakinra)	Interleukin-1-Hemmung	298.701,0	279	36	7.812

Tabelle 3.5.2 Methotrexat und Glukokortikoide: Verordnete Darreichungsformen im Jahr 2011

Arzneimittel (Darreichungsform)	Verordnungen	Anteil in %
Glukokortikoide:		
Tabletten	800.788	73,15
Ampullen	155.935	14,24
Sonstige (Zäpfchen, Trinkampullen, Retardkapseln, Säfte etc.)	138.005	12,61
Methotrexat:		
Tabletten	41.446	53,43
Ampullen	36.124	46,57

Auffällig ist, dass insbesondere im Bereich der neuen Bundesländer bei Patientinnen und Patienten mit RA ein erhöhter Anteil an Biologika-Verordnungen erkennbar ist (s. Abbildung 3.5.4). Hier erreichen die Verordnungsprävalenzen bei entsprechenden Versicherten häufig Werte über 8 %, während sie in vielen westlichen Bundesländern oftmals unter 5 % liegen. Der Grund für diese regionalen Unterschiede ist unklar, wahrscheinlich sind strukturelle Faktoren maßgeblich für die abweichenden Verordnungszahlen: Bereits im Jahre 1998 hat das Institut für Gesundheit- und Sozialforschung (IGES) dargestellt, dass es erhebliche Mortalitäts- und auch Morbiditätsunterschiede im Bundesgebiet gibt. Insbesondere wurde eine außergewöhnliche Morbiditätsbelastung im Bereich der neuen Bundesländer festgestellt (Häussler et al., 1998).

Abbildung 3.5.4 Anteil in der BARMER GEK versicherter Patienten mit RA und Biologika-Verordnungen nach 2-stelliger PLZ



Zum Rheuma-Blockbuster Humira®

Das Biologikum Adalimumab (Handelsname Humira®), ein Hemmstoff des Tumornekrosefaktors alpha (TNF- α), befindet sich mittlerweile seit etwa einem Jahrzehnt auf dem deutschen Arzneimittelmarkt und hat sich zu einem echten Blockbuster entwickelt. Seit einigen Jahren steht dieses Rheuma-Medikament zusammen mit dem weiteren TNF- α -Blocker Etanercept (Enbrel®) an der Spitze der nach Umsatz führenden Arzneimittel in Deutschland (s. Tabelle 2.2.12). Zunächst erhielt Humira® die Zulassung für die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis bei Patientinnen und Patienten, die auf Methotrexat alleine nicht ausreichend ansprachen. Es folgten zahlreiche Zulassungen für weitere Krankheiten, bei denen entzündliche Prozesse im Vordergrund standen. Anhand von ambulanzärztlichen Routedaten der BARMER GEK aus dem Jahr 2011 sollte nun überprüft werden, für welche Diagnosen Humira® hauptsächlich eingesetzt wird. Hierzu wurde eine Krankheitsdiagnose bei Versicherten mit mindestens einer Adalimumab-Verordnung nur dann gewertet, wenn im Jahre 2011 eine Codierung nach ICD-10 in mindestens zwei Abrechnungsquartalen vorlag. Die entsprechende Diagnose wurde dann pro Versichertem nur einmal gezählt, sodass die Anzahl Diagnosen je Indikation auch der Anzahl Versicherter entspricht. Selbstverständlich können für einen Versicherten auch mehrere Codierungen für jeweils unterschiedliche Krankheiten vorliegen.

Insgesamt bekamen 5.091 Versicherte mindestens einmal im Jahr 2011 Humira® verordnet, davon waren 64,4 % weiblich (n=3.280). Die Humira®-Anwenderinnen und -Anwender waren im Mittel 49,7 Jahre alt (Standardabweichung 15,6 Jahre). Insgesamt wurden bei diesen Versicherten 6.958 Krankheiten codiert (nur zugelassene Anwendungsgebiete berücksichtigt). In den meisten Fällen fand sich ein zeitlicher Zusammenhang mit der Verordnung dieses Arzneimittels und der als Hauptindikation zu bezeichnenden Rheumatoiden Arthritis (36,1 % der Diagnosen), während die juvenile Arthritis („kindliches Rheuma“) in den Daten kaum eine Rolle

spielt (2,2%). Weitere 17,6% (n=1.227) bzw. 14,7% (n=1.020) der Diagnosen entfielen auf die entzündliche Hauterkrankung Psoriasis („Schuppenflechte“) sowie auf die Psoriasis-Arthritis, eine Gelenkerkrankung, die bei Menschen mit Schuppenflechte auftreten kann. Adalimumab kam in 13,8% (Morbus Crohn) bzw. 3,1% (Colitis ulcerosa) der Fälle auch bei Patientinnen und Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zum Einsatz. Weitere 12,6% der Diagnosen von Adalimumab-Patientinnen und -Patienten entfielen auf die entzündliche Gelenkerkrankung Morbus Bechterew (auch Spondylitis ankylosans genannt), bei der es insbesondere zu einer chronischen Wirbelsäulenversteifung kommt.

Tabelle 3.5.3 Diagnosen bei Versicherten mit mindestens einer Adalimumab-Verordnung im Jahr 2011

Krankheitsdiagnose (ICD-10-Code)	Anzahl Diagnosen	Anteil in Prozent
Rheumatoide Arthritis (M05,M06)	2.512	36,1%
Psoriasis (L40)	1.227	17,6%
Psoriasis-Arthritis (M07.0, M07.1, M07.2, M07.3, M09.0, L40.5)	1.020	14,7%
Morbus Crohn (K50)	961	13,8%
Morbus Bechterew (M45)	874	12,6%
Colitis ulcerosa (K51)	214	3,1%
Juvenile Arthritis (M08, M09, außer M09.0)	150	2,2%
Summe der Diagnosen	6.958	100,0%

Fazit und Ausblick

Die Rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung mit deutlichen geschlechtsspezifischen Unterschieden hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit. Zur Behandlung dieser Krankheit werden viele und ganz unterschiedliche Medikamente angewendet, vor allem symptomlindernde Schmerzmittel, antientzündliches Kortison, den Krankheitsverlauf beeinflussende Mittel wie Methotrexat oder eben Biologika, die in der Zweitlinientherapie schwererer Rheuma-Formen unverzichtbar geworden sind. Hier dominieren insbesondere die TNF-Blocker

den Markt. Wie am Beispiel von Adalimumab (Humira®) gezeigt wurde, kommen solche Biologika nicht nur bei Rheumatoider Arthritis zum Einsatz, sondern finden zunehmend auch breitere Anwendung bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen. Aufgrund der hohen Kosten der biotechnologisch produzierten Arzneimittel kann eine Mengenausweitung bei diesen Medikamenten die Krankenkassen vor große finanzielle Herausforderungen stellen. Wie bereits erwähnt, müssten sich in diesem Indikationsbereich die Morbi-RSA-Zuweisungen möglicherweise noch stärker an der Behandlungsnotwendigkeit orientieren, um stark „negative Deckungsbeiträge“ zu vermeiden, wenn für die jeweiligen Versicherten sehr teure Therapieoptionen von Nutzen sind. Zudem ist der Sicherheitsaspekt im Auge zu behalten: Neue Wirkmechanismen können auch neue unerwünschte Arzneimittelwirkungen bedeuten. Nichtsdestotrotz zeigen aktuelle Daten auch, dass an solchen innovativen Therapieprinzipien kein Weg vorbeiführt und dass Patientinnen und Patienten von diesen neuen Arzneimitteln profitieren können: Bei hochaktivem Rheuma wird beispielsweise empfohlen, direkt nach Versagen einer Methotrexat-Behandlung TNF-Blocker einzusetzen. Interessant sind die gefundenen regionalen Unterschiede in der Biologika-Versorgung mit höheren Verordnungshäufigkeiten im Osten Deutschlands. Solche Variationen sollten Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Marktanteile von Biologika weiter zunehmen. Neben neuen biotechnologisch produzierten Arzneimitteln könnten demnächst auch einige sog. „small molecules“ auf den Markt kommen. Hierzu zählen z. B. Hemmstoffe von Proteinkinasen wie das in Tablettenform verfügbare Tofacitinib, welches bereits in den USA und Japan für die Rheuma-Behandlung zugelassen ist. Man darf darauf gespannt sein, wie im Rahmen der Bewertung der Zusatznutzen die neuen Produkte nach den Vorgaben des AMNOG „abschneiden“ und zu welchen Ergebnissen dann die Preisverhandlungen führen werden. Die Verhandlungsergebnisse werden sicherlich auch Auswirkungen auf den schon vorhandenen Bestandmarkt haben.

3.6 Ambulante Verordnungen von Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen

Christian Bachmann, Falk Hoffmann

Hintergrund

Mit dem Begriff der „Antipsychotika“ (auch: Neuroleptika) wird eine nach chemischer Struktur und Wirkmechanismen heterogene Gruppe von Medikamenten bezeichnet, die vorwiegend zur Behandlung zumeist schwerwiegender psychischer Störungen eingesetzt werden.

Antipsychotika (AP) können nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden: Traditionell wird nach dem Auftreten unerwünschter extrapyramidalmotorischer Symptome zwischen *typischen* und *atypischen* AP unterschieden. Typische AP zeichnen sich hierbei durch ein häufigeres Auftreten von Symptomen wie z. B. Sitzunruhe, unwillkürliche Bewegungen oder Muskelsteifigkeit aus, während diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei atypischen AP deutlich seltener auftreten.

Eine an die vorgenannte Einteilung angelehnte Klassifikation unterscheidet zwischen sog. „First generation antipsychotics“ (FGA), „Second generation antipsychotics“ (SGA) und teilweise auch „Third generation antipsychotics“ (TGA), wobei die FGA den typischen AP und die SGA und TGA den atypischen AP entsprechen. Der Nutzen der genannten Einteilungen ist jedoch kritisch zu sehen, da sich in den letzten Jahren zunehmend gezeigt hat, dass die vermeintlich nebenwirkungsärmeren atypischen AP erhebliche metabolische und kardiologische UAW aufweisen (z. B. Gewichtszunahme, Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen).

Eine andere, an der klinischen Wirksamkeit orientierte Einteilung, gliedert die antipsychotischen Substanzen nach ihrer sog. neuroleptischen Potenz in niedrig-, mittel- und hochpotente AP, wobei bei ersteren der

sedierende Effekt überwiegt und bei der letztgenannten Gruppe die anti-psychotische Wirkung am ausgeprägtesten ist.

Ihrem Namen entsprechend wurden AP ursprünglich überwiegend zur Behandlung psychotischer Störungsbilder eingesetzt. Weitere klassische Einsatzfelder für AP sind bipolare Störungen sowie Tic-Störungen einschließlich des Tourette-Syndroms. Daneben werden seit Jahrzehnten insbesondere niedrig- und mittelpotente AP nicht nur in der Psychiatrie, sondern auch in vielen anderen Fächern z. B. zur Behandlung von Unruhezuständen oder Schlafstörungen eingesetzt. Der vielfältige Einsatz von AP in der Medizin, verbunden mit hohen Kosten insbesondere für neuere, atypische AP, findet seinen Ausdruck auch darin, dass AP in Deutschland im Jahr 2011 zu den vier umsatzstärksten Medikamentengruppen gehörten (BPI, 2012).

Beim Einsatz von AP bei Kindern und Jugendlichen ergeben sich verschiedene Problemstellungen. Zum einen liegt nur für wenige dieser Substanzen eine Zulassung für das Kindes- und Jugendalter vor, sodass der sog. Off-label-use, d.h. die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der im Rahmen der Zulassung genehmigten Anwendungsgebiete, eher die Regel als die Ausnahme ist (Alessi-Severini et al., 2012; Leslie & Rosenheck, 2012). Zum anderen ist die Studienlage zur Wirksamkeit von AP in dieser Patientengruppe für die meisten Indikationen äußerst schmal und es fehlen insbesondere Studien zu langfristigen Effekten und UAW einer Behandlung mit AP (Seida et al., 2012; Ben Amor, 2012). Dies ist insbesondere angesichts der Tatsache, dass AP in der Praxis oft über längere Zeiträume angewendet werden und das Gehirn in diesem Alter noch erheblichen Entwicklungen unterliegt, unbefriedigend. Zudem gibt es Hinweise, dass im Kindes- und Jugendalter manche UAW, wie z. B. signifikante Gewichtszunahme, häufiger auftreten als im Erwachsenenalter (Cohen et al., 2012; Correll, 2011).

Ungeachtet dessen existieren Leitlinienempfehlungen zur Anwendung für AP auch für die Behandlung von Komorbiditäten bei Störungen des Sozialverhaltens oder z. B. Autismus-Spektrum-Störungen. In der Praxis werden AP aber auch z. B. bei Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) oder Angststörungen eingesetzt, obwohl hierfür weder eine Indikation noch eine Leitlinienempfehlung vorhanden ist.

Die meisten neueren Studien zur Pharmakoepidemiologie von AP stammen aus Nordamerika und Europa und beschreiben nahezu alle einen deutlichen Zuwachs der AP-Verschreibungen in den letzten Jahren, der überwiegend durch vermehrte Verordnungen von SGA bedingt ist (z. B. Kalverdijk et al., 2008; Olfson et al., 2012). Bemerkenswert ist hierbei, dass ein Großteil der AP-Verschreibungen von Ärzten der Primärversorgung und nicht von psychiatrischen Fachärzten stammt.

Bisher liegen nur zwei Arbeiten vor, die sich mit der Verordnung von AP bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland befassen: In einer längsschnittlichen Studie mit Daten der AOK Hessen zeigte sich im Zeitraum von 2000 bis 2006 ein Anstieg der AP-Verordnungen um 50%. Diese Zunahme der AP-Verordnungen war ausschließlich durch Verschreibungen von SGA bedingt und zeigte sich besonders ausgeprägt in der Altersgruppe von 10 bis 14 Jahren (Schubert & Lehmkuhl, 2009). Die querschnittliche Studie von Zito et al. (2008) hatte Daten der Gmünder ErsatzKasse (GEK) aus dem Jahr 2000 zur Grundlage und errechnete eine Prävalenz von AP-Verschreibungen von 0,34% für den Altersbereich von 0 bis 19 Jahren. Interessanterweise war in dieser Untersuchung der Anteil der AP-Verschreibungen in der Altersgruppe der 0- bis 4-jährigen Kinder am höchsten (0,64%).

Methodik

Aus Versichertendaten der BARMER GEK für die Jahre 2005 bis 2012 wurden pro Jahr die Versicherten im Alter von 0 bis 19 Jahren ausgewählt, die in jedem Quartal des entsprechenden Jahres mindestens einen Tag versichert waren. Dies entsprach je Jahr zwischen 1,4 bis 1,6 Mio. Kindern und Jugendlichen.

Die Verordnung von AP wurde über den ATC-Code N05A selektiert, wobei in Anlehnung an Kalverdijk et al. (2008) Lithium (ATC-Code: N05AN01) ausgeschlossen wurde, da es kein Antipsychotikum darstellt.

Als SGA wurden die folgenden Substanzen klassifiziert:

- Amisulprid (ATC: N05AL05)
- Aripiprazol (ATC: N05AX12)
- Asenapin (ATC: N05AH05)
- Clozapin (ATC: N05AH02)
- Olanzapin (ATC: N05AH03)
- Quetiapin (ATC: N05AH04)
- Risperidon (ATC: N05AX08)
- Sertindol (ATC: N05AE03)
- Sulpirid (ATC: N05AL01)
- Ziprasidon (ATC: N05AE04)
- Zotepin (ATC: N05AX11)
- Paliperidon (ATC: N05AX13)

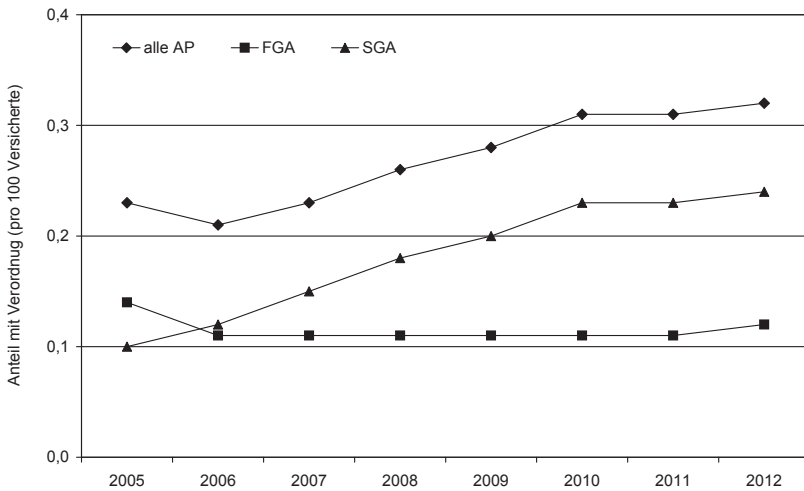
Alle anderen im Kapitel N05A enthaltenen Substanzen wurden analog zur bei Kalverdijk et al. (2008) berichteten Methodik als FGA klassifiziert.

Ergebnisse

Allgemeine Trends

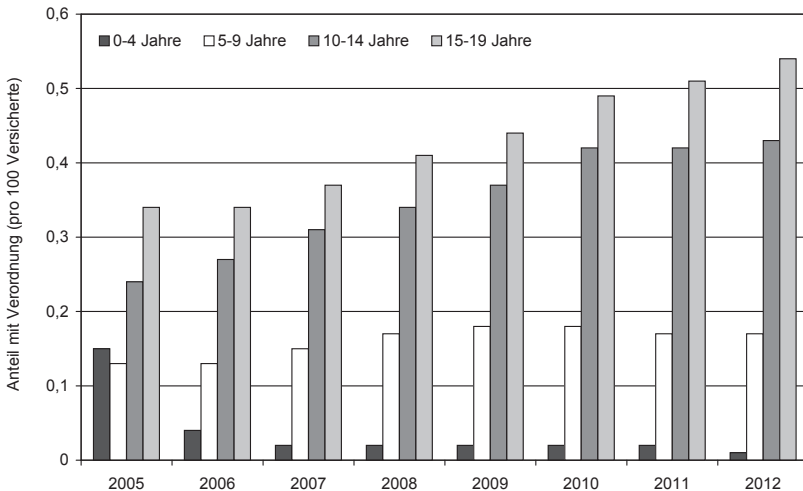
Im Zeitraum von 2005 bis 2012 zeigte sich ein Anstieg des Anteils Kinder und Jugendlicher mit AP-Verschreibung von 0,23% auf 0,32% (+41%) (s. Abbildung 3.6.1). Differenziert man bei den Verordnungen zwischen FGA und SGA, so ergibt sich für Verordnungen von FGA eine leichte Abnahme von 0,14% auf 0,12%, für SGA hingegen eine signifikante Zunahme von 0,10% auf 0,24% (+129%).

Abbildung 3.6.1 Kinder und Jugendliche mit Antipsychotika-Verordnungen 2005 bis 2012, nach Typ des AP



Eine altersdifferenzierte Betrachtung der Verordnungen zeigt ein Anwachsen der AP-Verschreibungen mit steigendem Alter. Während in der Altersgruppe von 0 bis 4 Jahren von 2005 bis 2012 der Anteil mit AP-Verschreibungen von 0,15 % auf 0,01 % absinkt, ist in allen anderen Altersgruppen eine Zunahme der Verschreibungen zu beobachten (s. Abbildung 3.6.2). Am stärksten ausgeprägt ist diese Tendenz in der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen (von 0,24 % auf 0,43 %) sowie bei den 15- bis 19-Jährigen (2005: 0,34 %, 2012: 0,54 %).

Abbildung 3.6.2 Kinder und Jugendliche mit Antipsychotika-Verordnungen 2005 bis 2012, nach Alter



Sowohl in der absoluten Häufigkeit als auch in der zeitlichen Zunahme der AP-Verordnungen zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede: Bei weiblichen Kindern und Jugendlichen nahm der Anteil solcher Verordnungen zwischen 2005 und 2012 von 0,16 % auf 0,19 % zu, bei männlichen Kindern und Jugendlichen hingegen von 0,29 % auf 0,44 %. Das Verhältnis von männlich zu weiblich stieg also von 1,9:1 auf 2,3:1 an.

Die am häufigsten verordneten Substanzen waren Risperidon, Pipamperon, Tiaprid und (mit Ausnahme des Jahres 2005) Quetiapin (s. Abbildung 3.6.3).

Abbildung 3.6.3 Die vier am häufigsten verordneten AP-Substanzen, 2005 bis 2012 (RIS: Risperidon, PIP: Pipamperon, TIA: Tiaprid, QUE: Quetiapin)

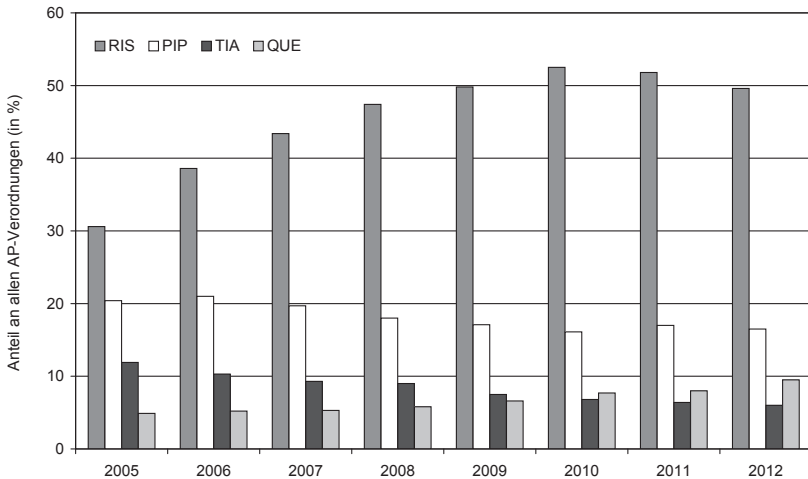
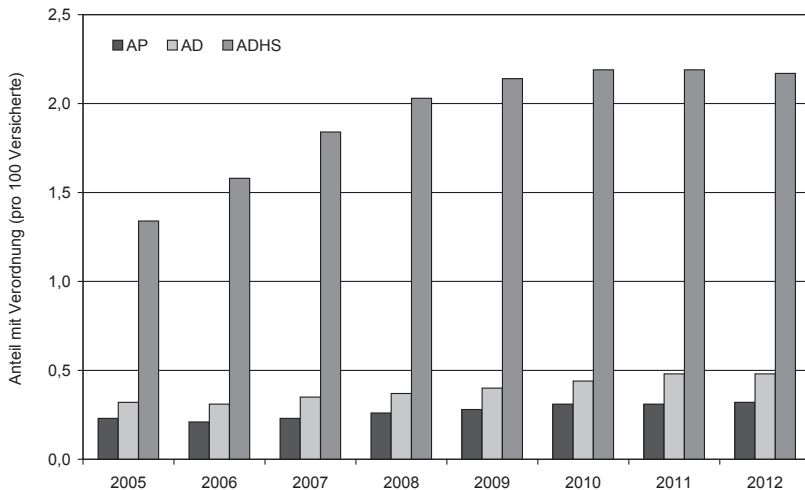


Abbildung 3.6.4 setzt die Anteile mit AP-Verordnungen in den Jahren 2005 bis 2012 mit den Verordnungen von Antidepressiva und von Medikamenten zur Behandlung von ADHS (Methylphenidat und Atomoxetin) im gleichen Zeitraum in Beziehung. Hier kann gezeigt werden, dass sich die Verschreibungen von ADHS-Medikamenten, wenngleich sie um ein Mehrfaches höher liegen, nach einem signifikanten Anstieg seit 2009/2010 auf einem relativ gleichbleibenden Plateau eingependelt haben. Die Verordnungen von Antidepressiva für Kinder und Jugendliche hingegen zeigen einen ähnlichen kontinuierlichen Anstieg wie die AP-Verschreibungen. Antidepressiva werden deutlich häufiger (z. B. 2012: 1,8fach) für Mädchen verordnet und weisen damit andere geschlechtsspezifische Muster auf.

Abbildung 3.6.4 Vergleich der Verordnungstrends von Antipsychotika, Antidepressiva und ADHS-Therapeutika, 2005 bis 2012 (AP: Antipsychotika, AD: Antidepressiva, ADHS: ADHS-Therapeutika)



Bei welchen Diagnosen und von welchen Ärzten werden Antipsychotika verschrieben?

Wie eingangs dargestellt, werden in der alltäglichen ärztlichen Praxis AP auch zur Behandlung solcher Störungsbilder verordnet, für die die betreffenden AP keine Indikation haben bzw. für die keine Leitlinienempfehlung vorliegt. Im Folgenden soll am Beispiel des Jahres 2011 dargestellt werden, welche psychiatrischen Diagnosen bei Kindern und Jugendlichen mit einer AP-Verschreibung codiert wurden.

Tabelle 3.6.1 Psychiatrische Diagnosen der Patienten mit Antipsychotika-Verordnungen, 2011 (mehrere Diagnosen pro Patient sind möglich) (n=4.433)

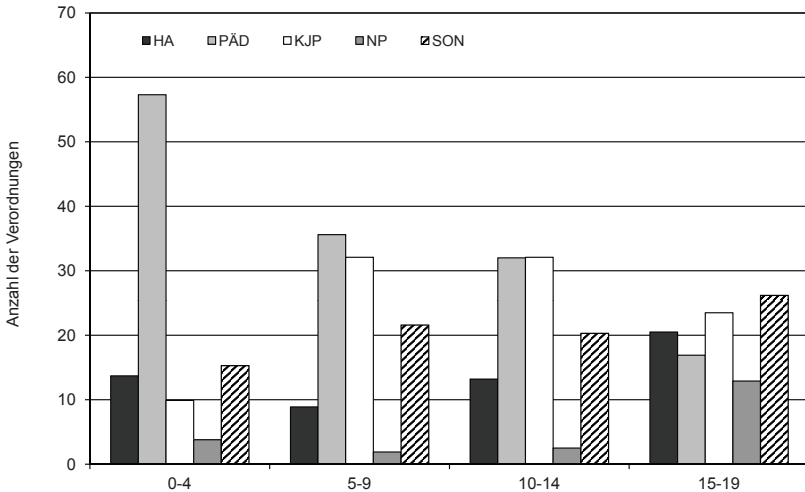
Diagnose	Anteil in %
Hyperkinetische Störungen	48,0
Störungen des Sozialverhaltens	29,3
Depression	25,7
Angststörungen und emotionale Störungen	19,1
IQ-Minderung	18,2
Autismus-Spektrum-Störung	13,4
Tic-Störungen	10,6
Teilleistungsstörungen	9,9
Somatoforme Störungen	9,1
Persönlichkeitsstörungen	8,9
Anpassungsstörungen	8,3
Schizophrenie	6,1
Suchtstörungen	6,1

Die am häufigsten codierten Diagnosen bei Patienten, denen ein Antipsychotikum verschrieben wurde, sind hyperkinetische Störungen sowie Störungen des Sozialverhaltens als externalisierende Störungsbilder, gefolgt von Depressionen und Angststörungen als internalisierende Störungen. „Klassische“ Indikationen für eine Behandlung mit Antipsychotika wie z. B. Schizophrenie finden sich nur bei einem geringen Anteil der Betroffenen (6,1%).

Die Verordnung von AP nach Facharztgruppen ist – aufgliedert nach dem Alter der Patienten – in Abbildung 3.6.5 dargestellt. In der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen erfolgen die meisten AP-Verordnungen durch Fachärztinnen und -ärzte für Kinderheilkunde (57,3%), in der Altersgruppe der 5- bis 9-jährigen Kinder liegen Kinderärzte (35,6%) und Kinder- und Jugendpsychiater (32,1%) dicht beieinander. Im Übergang zum Jugendalter (10 bis 14 Jahre) liegen Kinderärzte und Kinder- und Jugend-

psychiater gleichauf an der Spitze (32,0% vs. 32,1%), bevor das Bild bei den 15- bis 19-jährigen Jugendlichen deutlich heterogener wird und die Arztgruppe der „Sonstigen“ (zu denen z. B. auch Ambulanzen gehören) den größten Anteil der AP-Verordnungen verantwortet.

Abbildung 3.6.5 Verordnungen von Antipsychotika nach Facharztgruppe und Alter, 2011 (HA: Allgemeinmediziner/hausärztl. Internisten/Praktische Ärzte, PÄD: Pädiatrie, KJP: Kinder- und Jugendpsychiatrie, NP: Neurologie/Psychiatrie, SON: Sonstige)



Die Rolle von Antipsychotika in der Behandlung von Tic-Störungen

Exemplarisch soll abschliessend die Verordnung von Antipsychotika bei einem typischen kinder- und jugendpsychiatrischen Störungsbild, den Tic-Störungen, analysiert werden. Tic-Störungen sind mit einer Prävalenz von bis zu 10 bis 15% ein häufig vorkommendes kinder- und jugendpsychiatrisches Störungsbild, das gemäß den Kriterien der ICD-10 durch unwillkürliche, rasche, wiederholte, nichtrhythmische Bewegungen meist umschriebener Muskelgruppen oder eine Lautproduktion, die plötzlich einsetzt und keinem erkennbaren Zweck dient, charakterisiert ist. Tic-

Störungen sind bei Jungen deutlich häufiger als bei Frauen (Verhältnis männlich zu weiblich ca. 4:1). Tic-Störungen können nach den beteiligten Muskelgruppen differenziert werden in vokale (z. B. Räuspertic) und motorische Tics (z. B. Blinzeltic). Das typische Erstmanifestationsalter für Tic-Störungen liegt bei ca. sechs bis acht Jahren, die stärkste Ausprägung liegt im Alter von zehn bis zwölf Jahren vor. Ein großer Teil der Tic-Störungen (ca. 90%) bildet sich erfreulicherweise spontan wieder zurück. Neben sogenannten vorübergehenden Tic-Störungen gibt es die chronischen Tic-Störungen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie länger als zwölf Monate bestehen. Diese können differenziert werden in chronische motorische oder chronische vokale Tic-Störungen oder eine Kombination aus beiden, dem sogenannten Tourette-Syndrom (Ludolph et al., 2012).

Eine Behandlungsnotwendigkeit ergibt sich normalerweise nur bei chronischen Tic-Störungen und auch hier eher bei deutlicher Symptomausprägung und/oder ausgeprägtem Leidensdruck des Betroffenen. Neben Psychoedukation kommen zur Behandlung in erster Linie medikamentöse und verhaltenstherapeutische Verfahren in Betracht, wobei die Erfolgsquoten bei medikamentöser Behandlung besser sind als bei verhaltenstherapeutischer Behandlung. Für alle zur Anwendung kommenden Therapieverfahren gilt einschränkend, dass die Therapie stets nur symptomatisch und nicht kausal ist und dass die zugrundeliegende Studienlage in Form großer randomisiert-kontrollierter Studien schmal ist (Ludolph et al., 2012).

Bei der medikamentösen Behandlung von Tic-Störungen ohne weitere kinder- und jugendpsychiatrische Komorbidität haben Antipsychotika eine zentrale Rolle inne: Tiaprid und Risperidon sind hier Mittel der ersten Wahl, gefolgt von Pimozid und Aripiprazol als Mittel der zweiten Wahl. Bei Tic-Störungen mit komorbider Angst-, Zwangs- oder depressiver Störung wird eine Behandlung mit Sulpirid empfohlen, bei ausgeprägterer Symptomatik auch die Kombination von Risperidon mit einem SSRI. Bei

komorbidem ADHS kann bei milder Tic-Störung eine Monotherapie mit Stimulantien, Atomoxetin oder Clonidin erfolgen, bei stärkerer Ausprägung eine Kombination von Risperidon mit einem Stimulans (Ludolph et al., 2012).

Mithilfe von Daten der BARMER GEK aus den Jahren 2006 und 2011 wurde der Stellenwert von AP in der Behandlung von Tic-Störungen (nach Subtypus der Tic-Störung differenziert) evaluiert und überprüft, ob sich die verordneten Substanzen in diesem Zeitraum verändert haben.

Die Prävalenz für Tic-Störungen betrug in dieser Stichprobe im Jahr 2006 0,40 % (m=0,56 %; w=0,23 %) und im Jahr 2011 0,50 % (m=0,70 %; w=0,29 %). Tabelle 3.6.2 stellt die Substanzen dar, die Patienten mit dokumentierter Tic-Störung (alle Subtypen) insgesamt verordnet wurden.

Tabelle 3.6.2 Verordnete Psychopharmaka bei Tic-Störungen nach Anzahl Packungen, 2006 vs. 2011 (AP sind fett markiert)

Rang	2006		2011	
	Substanz	Anteil in %	Substanz	Anteil in %
1	Methylphenidat	50,2	Methylphenidat	53,8
2	Tiapid	16,6	Atomoxetin	11,9
3	Atomoxetin	14,5	Tiapid	11,7
4	Risperidon	6,0	Risperidon	7,9
5	Valproat	1,2	Valproat	1,1
6	Lamotrigin	0,8	Pipamperon	1,1
7	Sulpirid	0,8	Aripiprazol	1,0
8	Sultiam	0,6	Lamotrigin	0,9
9	Pipamperon	0,6	Homöopath./ anthropos. Hypnotika/ Sedativa	0,8
10	Oxcarbazepin	0,6	Fluvoxamin	0,8

Es zeigt sich zum einen, dass mit Methylphenidat ein ADHS-Medikament in beiden untersuchten Jahren an der Spitze der Verschreibungen steht. Zum anderen zeigt sich hinsichtlich der AP-Verordnungen zur Tic-Behandlung, dass der Anteil von Tiaprid an den Verordnungen etwas absinkt, während Risperidon zulegt.

Tabelle 3.6.3 zeigt – differenziert nach Subtypen – welche Substanzklassen bei Tic-Störungen in den Jahren 2006 und 2011 verordnet wurden.

Tabelle 3.6.3 Anteil Patienten mit Tic-Störungen mit Verordnung entsprechender Psychopharmaka nach Typus der Tic-Störung (in Prozent der jeweiligen Gruppe), 2006 vs. 2011

	F95.0		F95.1		F95.2		F95.8/9	
	2006 (n=879)	2011 (n=999)	2006 (n=1.263)	2011 (n=1.622)	2006 (n=511)	2011 (n=624)	2006 (n=4.075)	2011 (n=4.475)
Jegliche Psychopharmaka	25,7	28,6	16,4	22,4	51,5	53,0	16,2	17,5
Antipsychotikum	5,4	6,4	6,8	7,3	35,4	30,6	5,5	5,5
FGA	4,7	4,0	5,6	4,8	29,0	21,0	4,4	3,9
SGA	1,5	2,6	1,8	3,8	11,2	13,6	1,6	2,3
Risperidon	1,1	2,4	1,7	3,2	8,0	10,7	1,3	1,8
Tiaprid	3,6	3,6	4,8	4,0	27,6	19,2	4,1	3,6
ADHS-Medikament	19,9	22,1	9,7	15,5	23,3	28,5	9,2	10,3
Antidepressivum	1,0	1,8	1,2	1,6	3,5	4,8	0,9	1,3
Anxiolytikum	1,3	1,4	0,7	2,0	2,0	1,3	1,6	2,4

Hier zeigt sich, dass der Anteil mit mindestens einer Verordnung eines Psychopharmakons bei denjenigen Versicherten mit der Diagnose eines Tourette-Syndroms (F95.2) am höchsten war, gefolgt von der Patientengruppe mit vorübergehenden Tic-Störungen (F95.0), einfachen chronischen Tic-Störungen (F95.1) und den sonstigen bzw. nicht näher bezeichneten Tic-Störungen (F95.8/F95.9). Bei den Patienten mit Tourette-Syndrom, der im Allgemeinen schwerwiegendsten Form der Tic-Störung, waren AP die am häufigsten verordnete Medikamentengruppe, gefolgt von ADHS-Medikamenten. Innerhalb der Gruppe der AP stieg die anteilige Verordnung von SGA zwischen 2006 und 2011 an, lag jedoch – entgegen dem oben im allgemeinen Teil dargestellten Trend – weiter unter dem Anteil der Patienten mit Verordnungen von FGA.

Diskussion

In den Jahren 2005 bis 2012 nahm der Anteil Kinder und Jugendlicher mit Antipsychotika-Verordnungen um ca. 40% zu. Dieser Anstieg ist verursacht durch einen erheblichen Zuwachs von Verordnungen von Second Generation Antipsychotics (SGA) und ist besonders ausgeprägt in den Gruppen der 10- bis 14-Jährigen und der 15- bis 19-Jährigen, vor allem bei den Jungen. Dies ist die Fortschreibung eines Trends, wie er bereits von Schubert & Lehmkuhl (2009) beschrieben wurde, die in den Jahren 2000 bis 2006 einen SGA-bedingten Anstieg der AP-Verordnungen um 50 % fanden, mit besonders starker Ausprägung in der Altersgruppe von 10 bis 14 Jahren. Vergleicht man den Trend zu vermehrter Verschreibung von Antipsychotika mit anderen Psychopharmaka, so findet sich im Zeitraum von 2005 bis 2012 eine vergleichbare Zunahme bei der Verordnung von ADHS-Medikamenten und Antidepressiva für Kinder und Jugendliche um ebenfalls etwa 50 %, während der verordnete Anteil aller Psychopharmaka insgesamt in dieser Altersgruppe jedoch nur um ca. 10 % anstieg.

Stellt man die Zahlen zu AP-Verordnungen in einen internationalen Bezugsrahmen und vergleicht sie mit Daten aus einer neueren US-amerika-

nischen Untersuchung, so zeigt sich, dass dort absolut und relativ eher noch höhere Zahlen von AP-Verschreibungen zu finden sind: In zwei untersuchten Zeiträumen (1993 bis 2005 bzw. 1998 bis 2009) erfolgte eine Zunahme der AP-Verschreibungen von 0,24 pro 100 Arztkontakte auf 1,83 (Kinder) bzw. von 0,78 auf 3,76 (Jugendliche) (Olfsen et al., 2012). Auch im Vergleich zu AP-Verschreibungen in Kanada (Zunahme von 2005 bis 2009 um 114 %, Pringsheim et al., 2011) zeigt sich dies.

Die Ursachen für die signifikante Zunahme von AP-Verschreibungen in Deutschland sind vielfältig und aus den vorhandenen Sekundärdaten nur mit Einschränkungen abzuleiten.

Ein möglicher Erklärungsansatz wäre eine Zunahme psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen im Untersuchungszeitraum. Eine vergleichende Untersuchung an zwei Stichproben von Schülern aus den Jahren 1987 und 2008 fand hierzu jedoch lediglich ein vermehrtes Auftreten somatischer Symptome, darüber hinaus aber keine Zunahme anderer internalisierender oder externalisierender Symptome (Eimecke et al., 2011). Eine aktuelle Metaanalyse 33 deutscher Studien von 1953 bis 2007 liefert ebenfalls keinen Anhalt für eine Zunahme kinder- und jugendpsychiatrischer Auffälligkeiten in den vergangenen Jahrzehnten (Barkmann & Schulte-Markwort, 2012). Eine Änderung relevanter Therapie-Leitlinien erfolgte im Untersuchungszeitraum nicht, auch ergab sich keine signifikante Änderung der Versorgungssituation im ambulanten Bereich. Eine medizinisch gerechtfertigte Erklärung für den Anstieg lässt sich somit zumindest nicht direkt herleiten. Dieser Anstieg geht allerdings mit dem Risiko einer ganzen Reihe von UAW einher (z. B. erhebliche Gewichtszunahme, extrapyramidale Bewegungsstörungen, Hyperprolaktinämie), die bei einem Off-label-use allein in die Verantwortlichkeit der verordnenden Ärztinnen und Ärzte fallen, weil die Haftpflicht der Hersteller (siehe §84 des Arzneimittelgesetzes) nur für die zugelassenen Anwendungsbereiche in den ebenfalls zugelassenen Dosierungen gilt.

Eine Übersicht weiterer möglicher Gründe für eine vermehrte Verschreibung psychotroper Substanzen bei Kindern und Jugendlichen findet sich bei Hebebrand et al. (2012). Hier werden unter anderem verschiedene Interventionen von Pharmaunternehmen aufgeführt, die sämtlich dem Ziel dienen, für ein Produkt einen möglichst starken Marktanteil zu erreichen. Neben Maßnahmen wie z. B. direkten Zuwendungen (King et al., 2013) oder produktbezogener Werbung (z. B. Becker et al., 2011) sind hier auch Strategien zu nennen, die zum Teil als ethisch fragwürdig angesehen werden können (z. B. Marketing mit dem Ziel, Verordner für den Einsatz eines Medikamentes bei einer Erkrankung, für die das Medikament keine Zulassung hat, zu gewinnen) (Kesselheim et al., 2011).

Eine weitere Ursache für die vermehrte Verordnung von AP kann bei einigen Störungsbildern auch darin liegen, dass eine medikamentöse Behandlung zeitsparender ist als beispielsweise das Warten auf einen (nicht überall bald verfügbaren) Psychotherapieplatz (s. Faktencheck Gesundheit o. J.) mit anschließender zeit- und motivationsfordernder Psychotherapie – ein Argument, das sowohl für die Familien der betroffenen Kinder und Jugendlichen als auch für die behandelnden Ärzte und Ärztinnen Gültigkeit haben kann. Dieser Erklärungsansatz wird auch dadurch gestützt, dass sich in der vorliegenden Untersuchung ein signifikanter Geschlechtseffekt in Form eines deutlichen Zuwachses an Verschreibungen bei männlichen Patienten zeigte (+50%), der zu einem Anstieg des Verhältnisses von männlich zu weiblich von 1,9 auf 2,3 führte. Dieser Wert liegt deutlich höher als der bei Zito et al. (2008) angegebene Wert von 1,4 früherer Jahre, aber nahe an dem in der Arbeit von Lehmkuhl & Schubert berichteten Verhältnis von 2,7. Angesichts der in dieser Patientengruppe häufig vorkommenden externalisierenden Störungen und des großen Anteils der Risperidon-Verschreibungen kann mit gutem Grund vermutet werden, dass hier eine psychopharmakologische Therapie zumindest teilweise an Stelle mindestens gleich wirksamer psychotherapeutischer Interventionen (Bachmann et al., 2010) eingesetzt wird.

Eine mögliche Erklärung für die Zunahme der Verschreibungen von SGA gegenüber FGA könnte darin liegen, dass die verordnenden Ärzte mit SGA ein günstigeres Nutzen-Schaden-Verhältnis assoziieren und somit SGA gegenüber FGA weniger zurückhaltend verordnen. Ob diese Wahrnehmung auf Arztseite zutreffend ist, ist umstritten: So konnten Rani et al. (2009) zeigen, dass SGA insbesondere in der Langzeitanwendung ein höheres Maß an UAW wie z. B. Gewichtszunahme, extrapyramidale Symptome und Stoffwechselstörungen verursachten, als bisher aus den oft nur für kurze Zeiträume durchgeführten klinischen Studien bekannt war. Die früher vielfach propagierte klare Überlegenheit von SGA gegenüber FGA kann inzwischen nicht mehr als gesichert gelten (Seida et al., 2012).

Ergänzend sollen noch die verordnenden Facharztgruppen betrachtet werden. Hier zeigt sich – zumindest bis zum Alter von 14 Jahren – eine wichtige Rolle der Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin. Im Gegensatz zu anderen Gesundheitssystemen (z. B. Großbritannien mit einer hohen Zahl von Verschreibungen durch Hausärzte, Rani et al., 2008) und Verschreibungsmustern für andere Psychopharmaka (z. B. Antidepressiva, Hoffmann et al., 2012) ist die Rolle der Hausärzte in der vorliegenden Studie weniger stark ausgeprägt. Dies ist eher zu begrüßen, da angesichts des UAW-Profiles der AP eine fachärztliche Indikationsstellung und Verlaufskontrolle zu bevorzugen ist. Der Anteil kinder- und jugendpsychiatrischer Fachärztinnen und -ärzte an AP-Verordnungen ist mäßig ausgeprägt. Ob dies zu Teilen eine bestehende Unterversorgungssituation reflektiert, lässt sich anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht klären.

Hinsichtlich der Tic-Störungen fällt zunächst ein relativer Prävalenzanstieg im untersuchten Zeitraum ins Auge. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine bessere Sensibilisierung sowohl der Öffentlichkeit als auch der behandelnden Ärzte sein, es sind aber auch andere Ursachen denkbar (Robertson, 2008). Erwartungsgemäß liegt bei Patienten mit der Diagnose eines Tourette-Syndroms aufgrund der komplexen und beeinträchtigenden Symptomatik der höchste prozentuale Anteil verordneter psycho-

tropen Medikamente vor. Die Abnahme von Tiaprid-Verordnungen lässt vermuten, dass sich hier ein allmählicher Wechsel der Verschreibungsgewohnheiten von den deutschen kinder- und jugendpsychiatrischen Leitlinienempfehlungen (DGKJP, 2007) auf deutsche neurologische bzw. europäische und amerikanische Leitlinien abzeichnet (Roessner et al., 2011). Die hohen Anteile von Methylphenidat- und Atomoxetin-Verschreibungen bei Patienten mit codierter Tic-Störung entsprechen durchaus den üblichen komorbiden Häufigkeiten von ADHS bei Tic-Störungen (Khalifa & Knorrning, 2006).

Fazit

Die Häufigkeit von Antipsychotika-Verordnungen für Kinder und Jugendliche hat in den vergangenen Jahren in Deutschland erheblich zugenommen (alle Verordnungen: +41 %, SGA-Verordnungen: +129 %). Wenngleich der Zuwachs an Verordnungen noch keine Dimensionen wie in den USA erreicht hat, ist dieser Trend doch bedenklich, da parallel kein entsprechender Anstieg kinder- und jugendpsychiatrischer Störungen festgestellt werden konnte, die eine Behandlung mit Antipsychotika bedingen würden. Zudem deuten die Daten darauf hin, dass die Verschreibung von AP häufig außerhalb des vorgesehenen Indikationsbereichs erfolgt und insbesondere bei Jungen mit externalisierenden Verhaltensstörungen erfolgt. Diese Entwicklung ist angesichts teils gravierender UAW (z. B. Gewichtszunahme, extrapyramidale Bewegungsstörungen, hormonelle Störungen, Herzrhythmusstörungen) und noch fehlender Langzeitdaten zu den neueren SGA ausgesprochen bedenklich.

Gerade angesichts möglicher UAW sollte gewährleistet werden, dass bei jeder Verschreibung von Antipsychotika unbedingt auch ein enges Monitoring möglicher UAW durchgeführt wird. In diesem Zusammenhang wäre eine verbindliche Regelung analog der Richtlinie über die Verordnung von Methylphenidat sinnvoll (G-BA, 2010b), d. h. eine Begrenzung der Verschreibung von Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen auf

Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen sowie die Sicherstellung einer entsprechenden qualifizierten Verlaufsbeobachtung und -dokumentation.

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2.1	Kennzahlen der Jahre 2011 und 2012 für die BARMER GEK Versicherten.....	28
Tabelle 2.2.2	Anzahl Versicherte und Anzahl Versicherte mit Arzneiverordnungen für 2012 nach Alter und Geschlecht	33
Tabelle 2.2.3	Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben pro DDD nach Alter und Geschlecht in 2012.....	37
Tabelle 2.2.4	Abgerechnete Sonder-Pharmazentralnummern der BARMER GEK im Jahr 2012.....	40
Tabelle 2.2.5	Marktsegmente der BARMER GEK 2012	41
Tabelle 2.2.6	Top 20 der Me-too-Präparate der BARMER GEK im Jahr 2012.....	43
Tabelle 2.2.7	Top 20 der Spezialpräparate der BARMER GEK im Jahr 2012 (ohne Mittel, die in Rezepturen verarbeitet werden)	45
Tabelle 2.2.8	Anzahl verordneter Packungen nach Packungsgrößen in den Jahren 2011 und 2012 der BARMER GEK	52
Tabelle 2.2.9	Übersicht der Altersverteilungen bei der BARMER GEK und der GKV	54
Tabelle 2.2.10	Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2012.....	55
Tabelle 2.2.11	Markteinführung innovativer Arzneistoffe mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe.....	61
Tabelle 2.2.12	Industrieumsätze der führenden Arzneimittel in Deutschland im Jahr 2012 (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen).....	63
Tabelle 2.2.13	Die größten Pharmakonzerne der Welt nach Umsatz im Jahr 2012...64	
Tabelle 2.2.14	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2012 (Top 20) nach Ausgaben (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen)	66
Tabelle 2.2.15	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2012 (Top 20) nach Anzahl der Verordnungen (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen).....	68
Tabelle 2.2.16	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2012 (Top 20) nach Anzahl der verordneten DDD (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen).....	69

Tabelle 2.2.17	Zusammenfassung der Ausgabensteigerungen im Jahr 2012.....	71
Tabelle 2.2.18	Zusammenfassung der Ausgabenenkungen im Jahr 2012.....	71
Tabelle 3.1.1	Basischarakteristika und Anzahl eingenommener Wirkstoffe bei BARMER GEK Versicherten \geq 65 Jahre im 2. Quartal 2012.....	77
Tabelle 3.1.2	Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal Präparate der Wirkstoffgruppen erhalten haben	79
Tabelle 3.1.3	Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal Betablocker erhalten haben.....	80
Tabelle 3.1.4	Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal Ca-Antagonisten erhalten haben.....	81
Tabelle 3.1.5	Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal ACE-Hemmer/Sartane erhalten haben.....	81
Tabelle 3.1.6	Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal Diuretika und Kombinationen erhalten haben	82
Tabelle 3.1.7	Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal Statine erhalten haben	83
Tabelle 3.1.8	Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal TAH erhalten haben.....	83
Tabelle 3.1.9	Anteil Patienten mit Polypharmazie, die im 2. Quartal 2012 mind. einmal Kombinationen mehrerer Wirkstoffgruppen erhalten haben.....	85
Tabelle 3.2.1	Klinische Schweregrade der Angina Pectoris	91
Tabelle 3.2.2	Die zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland 2011	92
Tabelle 3.2.3	Versicherte mit KHK-Arzneimittelverordnungen im Jahr 2011	103
Tabelle 3.2.4	Anzahl Verordnungen (VO) von KHK-Arzneimitteln im Jahr 2011	103
Tabelle 3.2.5	Ausgaben in Euro für KHK-Arzneimittelverordnungen im Jahr 2011	104
Tabelle 3.3.1	Zulassung der Wirkstoffe	114
Tabelle 3.3.2	Umsatz und Absatz der TAH in Deutschland	123

Tabelle 3.3.3	Verordnungen für TAH nach Alter und Geschlecht 2012	124
Tabelle 3.3.4	Anteile der einzelnen Wirkstoffe an dem Gesamtvolumen verordneter TAH.....	125
Tabelle 3.3.5	Verordnungen nach Altersgruppen und Geschlecht	127
Tabelle 3.3.6	Anzahl Versicherte mit gleichzeitigen Verordnungen von ASS und anderen TAH pro Quartal 2012.....	128
Tabelle 3.4.1	Verordnungsprävalenz von Benzodiazepinen und Psychopharmaka bei Versicherten der BARMER GEK mit Demenzerkrankung im Inzidenzjahr (2010/2011)	140
Tabelle 3.4.2	Verordnungsprävalenz von Benzodiazepinen bei Versicherten der GEK mit und ohne Demenzerkrankung im Jahr der Inzidenz (2005/2006) mit den dazugehörigen Odds Ratios	141
Tabelle 3.5.1	Biologika-Verordnungen für Versicherte mit RA nach Umsatz im Jahr 2011	151
Tabelle 3.5.2	Methotrexat und Glukokortikoide: Verordnete Darreichungsformen im Jahr 2011	152
Tabelle 3.5.3	Diagnosen bei Versicherten mit mindestens einer Adalimumab- Verordnung im Jahr 2011	155
Tabelle 3.6.1	Psychiatrische Diagnosen der Patienten mit Antipsychotika- Verordnungen, 2011.....	165
Tabelle 3.6.2	Verordnete Psychopharmaka bei Tic-Störungen nach Anzahl Packungen, 2006 vs. 2011.....	168
Tabelle 3.6.3	Anteil Patienten mit Tic-Störungen mit Verordnung entsprechender Psychopharmaka nach Typus der Tic-Störung, 2006 vs. 2011.....	169

5 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1.1	Throughput-Modell.....	10
Abbildung 2.1.1	Altersverteilung der BARMER GEK Population 2012 im Vergleich zur GKV Population 2012.....	26
Abbildung 2.2.1	Regionale Darstellung der Ausgaben in Euro pro 100 Versicherte im Jahr 2012 standardisiert nach Alter und Geschlecht	30
Abbildung 2.2.2	Ausgaben für Krankenhausbehandlung, Arzneimittel und ärztliche Behandlung der GKV von 2006 bis 2011 in Mrd. Euro.....	34
Abbildung 2.2.3	Ausgaben für einzelne Leistungsbereiche der GKV 2011 in Mrd. Euro	35
Abbildung 2.2.4	Ausgaben und DDD pro 100 Versicherte der BARMER GEK für die Jahre 2010 bis 2012.....	36
Abbildung 2.2.5	Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben in Euro pro DDD der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht in 2012	38
Abbildung 2.2.6	Verteilung der verordneten Packungsgrößen der BARMER GEK 2011 und 2012	52
Abbildung 2.2.7	Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2012.....	55
Abbildung 2.2.8	Neu eingeführte Arzneimittel der Jahre 1994 bis 2011	62
Abbildung 3.1.1	Häufigkeit von Polypharmazie nach Alter und Geschlecht im 2. Quartal 2012	78
Abbildung 3.1.2	Kombination aus Betablockern, ACE-Hemmern und Diuretika (-kombinationen) bei Patienten mit Polypharmazie im 2. Quartal 2012	85
Abbildung 3.2.1	Verordnung von Betablockern, Nitraten und Calciumkanalblockern von 1997 bis 2011 in DDD	100
Abbildung 3.2.2	Erkrankungsprävalenz der Angina Pectoris im Jahr 2011	102
Abbildung 3.4.1	Verordnungsprävalenz von Benzodiazepinen bei Versicherten der BARMER GEK mit Demenzerkrankung im Inzidenzjahr stratifiziert nach Alter und Geschlecht (2010/2011)	140

Abbildung 3.5.1	Prävalenz der Rheumatoiden Arthritis nach Altersgruppen und Geschlecht [in %] im Jahr 2011	147
Abbildung 3.5.2	Verordnete Basistherapeutika im Rahmen der RA-Therapie: Verordnete Tagesdosen (DDD in Tsd.) und Kosten je DDD im Jahr 2011	149
Abbildung 3.5.3	Arzneimittel-Therapiestufen bei Versicherten mit RA nach Alter im Jahr 2011	150
Abbildung 3.5.4	Anteil in der BARMER GEK versicherter Patienten mit RA und Biologika-Verordnungen nach 2-stelliger PLZ.....	153
Abbildung 3.6.1	Kinder und Jugendliche mit Antipsychotika-Verordnungen 2005 bis 2012, nach Typ des AP	161
Abbildung 3.6.2	Kinder und Jugendliche mit Antipsychotika-Verordnungen 2005 bis 2012, nach Alter	162
Abbildung 3.6.3	Die vier am häufigsten verordneten AP-Substanzen, 2005 bis 2012	163
Abbildung 3.6.4	Vergleich der Verordnungstrends von Antipsychotika, Antidepressiva und ADHS-Therapeutika, 2005 bis 2012.....	164
Abbildung 3.6.5	Verordnungen von Antipsychotika nach Facharztgruppe und Alter, 2011	166

6 Anhang

Tab. 1	Anzahl Versicherte im Jahr 2012 nach Alter (5-Jahres-Altersgruppen) und Geschlecht der BARMER GEK	182
Tab. 2	Anzahl Großpackungen nach ATC im Jahr 2012.....	183
Tab. 3	Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensteigerungen in 2012 im Vergleich zu 2011 mit DDD der BARMER GEK.....	186
Tab. 4	Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabenenkungen in 2012 im Vergleich zu 2011 mit DDD der BARMER GEK.....	191
Tab. 5	Übersicht der BARMER GEK Versicherten nach Alter und Geschlecht mit dem Anteil an Versicherten mit einer Angina Pectoris-Diagnose (gesichert, ambulant und stationär) im Jahr 2011	197

Tab. 1 Anzahl Versicherte im Jahr 2012 nach Alter (5-Jahres-Altersgruppen) und Geschlecht der BARMER GEK

Alter in Jahren	Anzahl Versicherte				
	Gesamt	Männer	Anteil in %	Frauen	Anteil in %
0 bis unter 5	337.684	173.148	51,28	164.536	48,72
5 bis unter 10	348.443	178.729	51,29	169.714	48,71
10 bis unter 15	405.267	208.086	51,35	197.181	48,65
15 bis unter 20	448.789	228.742	50,97	220.047	49,03
20 bis unter 25	553.632	267.693	48,35	285.939	51,65
25 bis unter 30	551.311	260.153	47,19	291.158	52,81
30 bis unter 35	537.892	249.695	46,42	288.197	53,58
35 bis unter 40	460.333	195.482	42,47	264.851	57,53
40 bis unter 45	580.514	234.673	40,43	345.841	59,57
45 bis unter 50	739.481	290.617	39,30	448.864	60,70
50 bis unter 55	720.220	280.755	38,98	439.465	61,02
55 bis unter 60	658.237	255.699	38,85	402.538	61,15
60 bis unter 65	613.160	237.565	38,74	375.595	61,26
65 bis unter 70	519.041	197.153	37,98	321.888	62,02
70 bis unter 75	639.065	235.975	36,93	403.090	63,07
75 bis unter 80	442.913	166.276	37,54	276.637	62,46
80 bis unter 85	269.298	98.213	36,47	171.085	63,53
85 bis unter 90	185.165	51.480	27,80	133.685	72,20
90 bis unter 95	81.054	17.273	21,31	63.781	78,69
95 bis unter 100	15.093	2.555	16,93	12.538	83,07
100 und älter	3.131	701	22,39	2.430	77,61
0 bis über 100	9.109.723	3.830.663	42,05	5.279.060	57,95

Tab. 2 Anzahl Großpackungen nach ATC im Jahr 2012

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Packungen von N3	Anzahl Gesamt-packungen	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
C07AA07	Sotalol	54.563	55.579	98,17
A11CC80	Colecalciferol, Kombinationen mit Natriumfluorid	112.907	115.013	98,17
C09AA01	Captopril	85.027	86.778	97,98
C08DB01	Diltiazem	55.182	56.651	97,41
B01AC06	Acetylsalicylsäure	667.971	686.577	97,29
C07AB03	Atenolol	104.275	107.261	97,22
C09AA02	Enalapril	565.056	582.056	97,08
H03AA51	Levothyroxin, Kombinationen	491.596	506.438	97,07
C08CA02	Felodipin	71.543	73.736	97,03
C07BB02	Metoprolol und Thiazide	103.206	106.472	96,93
L02BA01	Tamoxifen	52.666	54.356	96,89
B01AA04	Phenprocoumon	459.196	474.685	96,74
C08DA01	Verapamil	233.880	241.776	96,73
C09BA03	Lisinopril und Diuretika	128.620	133.154	96,59
C07AG02	Carvedilol	238.179	246.599	96,59
C09DA04	Irbesartan und Diuretika	107.117	111.140	96,38
C09BA02	Enalapril und Diuretika	149.617	155.525	96,20
C07BB07	Bisoprolol und Thiazide	207.619	216.195	96,03
H03AA01	Levothyroxin-Natrium	2.451.301	2.555.125	95,94
N05AN01	Lithium	66.334	69.154	95,92
C10BA02	Simvastatin und Ezetimib	94.927	98.963	95,92
C09DB01	Valsartan und Amlodipin	60.987	63.616	95,87
B01AC36	Acetylsalicylsäure und Dipyridamol	76.547	79.928	95,77
L04AX01	Azathioprin	91.331	95.528	95,61
C07AB02	Metoprolol	1.971.933	2.062.892	95,59
C09AA03	Lisinopril	308.848	323.852	95,37
C09DA03	Valsartan und Diuretika	233.607	245.309	95,23
C09CA04	Irbesartan	74.496	78.347	95,08
B03XA01	Erythropoietin	95.409	100.516	94,92
C02AC05	Moxonidin	250.188	263.645	94,90
C09DX01	Valsartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid	60.177	63.429	94,87
C01AA02	Acetyldigoxin	78.688	82.945	94,87
C01DA14	Isosorbidmononitrat	74.264	78.384	94,74
A05AA02	Ursodeoxycholsäure	59.439	62.739	94,74
C09DA01	Losartan und Diuretika	112.018	118.330	94,67
C09BA25	Ramipril und Hydrochlorothiazid	610.735	645.485	94,62
C09DA07	Telmisartan und Diuretika	92.894	98.210	94,59
C07AB07	Bisoprolol	1.652.205	1.748.570	94,49

Tab. 2 Fortsetzung

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Packungen von N3	Anzahl Gesamtpackungen	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
C01AA04	Digitoxin	152.504	162.093	94,08
C01BC04	Flecainid	61.195	65.250	93,79
N05AH02	Clozapin	59.174	63.191	93,64
C07AA05	Propranolol	119.217	127.408	93,57
C09AA05	Ramipril	1.767.655	1.889.803	93,54
C09DA08	Olmesartan medoxomil und Diuretika	104.934	112.226	93,50
C08CA01	Amlodipin	1.218.995	1.304.916	93,42
M04AA01	Allopurinol	637.536	683.286	93,30
C10AA01	Simvastatin	1.649.697	1.771.296	93,14
C08CA13	Lercanidipin	216.748	232.821	93,10
G04CB01	Finasterid	58.653	63.033	93,05
C01DX12	Molsidomin	108.277	116.384	93,03
C10AA04	Fluvastatin	79.116	85.101	92,97
C09BB02	Enalapril und Lercanidipin	65.142	70.072	92,96
C09CA08	Olmesartan medoxomil	167.134	179.948	92,88
C01DA08	Isosorbiddinitrat	116.143	125.286	92,70
C09DA06	Candesartan und Diuretika	222.024	239.565	92,68
C07AB12	Nebivolol	207.959	224.436	92,66
C02CA06	Urapidil	59.646	64.400	92,62
C10AA03	Pravastatin	120.905	130.706	92,50
C02AC01	Clonidin	49.297	53.476	92,19
C02CA04	Doxazosin	89.226	96.795	92,18
A10BH01	Sitagliptin	82.320	90.410	91,05
C09CA01	Losartan	156.508	172.417	90,77
M03BX01	Baclofen	80.346	88.712	90,57
B01AC04	Clopidogrel	197.017	217.537	90,57
C09DB02	Olmesartan medoxomil und Amlodipin	58.346	64.748	90,11
G04CA02	Tamsulosin	312.973	347.414	90,09
C09CA06	Candesartan	332.433	370.279	89,78
C09CA03	Valsartan	248.289	277.200	89,57
C08CA08	Nitrendipin	158.610	177.857	89,18
C09CA07	Telmisartan	84.271	94.534	89,14
C01BD01	Amiodaron	52.239	59.481	87,82
C03AA03	Hydrochlorothiazid	440.189	505.751	87,04
A10BD07	Metformin und Sitagliptin	98.669	113.450	86,97
M05BA04	Alendronsäure	177.259	204.432	86,71
C03CA04	Torasemid	795.970	920.277	86,49
R03DA04	Theophyllin	110.693	128.775	85,96

Tab. 2 Fortsetzung

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Packungen von N3	Anzahl Gesamtpackungen	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
H03CA01	Iodide	49.676	58.348	85,14
C10AA05	Atorvastatin	80.285	97.462	82,38
C03BA10	Xipamid	80.199	97.765	82,03
N04BA11	Levodopa in Kombination mit Benserazid	206.541	254.935	81,02
N04BC05	Pramipexol	88.249	110.165	80,11

Tab. 3 Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensteigerungen in 2012 im Vergleich zu 2011 mit DDD der BARMER GEK

ATC-Code	Ausgaben 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
L04	357.171.237,41	38.393.667,53	+12,04	12.838.787,05	507.115,31	+4,11
L04AB04	91.983.152,72	10.432.014,01	+12,79	1.453.389,54	170.000,56	+13,25
L04AA27	15.894.057,36	9.456.227,00	+146,89	191.492,00	114.660,00	+149,23
L04AX04	23.080.865,40	2.653.295,85	+12,99	56.868,00	4.692,80	+8,99
L04AC07	8.530.310,62	2.277.927,45	+36,43	139.830,00	38.980,00	+38,65
L04AA25	5.940.725,66	2.271.002,44	+61,88	4.781,76	1.828,32	+61,90
L04AB01	66.234.215,96	2.234.465,97	+3,49	1.086.834,69	33.982,79	+3,23
L04AB06	11.594.629,36	2.150.421,19	+22,77	198.191,54	37.650,43	+23,45
L04AX05	2.380.373,42	2.148.585,12	+926,96	19.243,00	17.444,00	+969,65
L04AC05	6.063.128,43	1.850.282,14	+43,92	148.916,64	51.666,71	+53,13
L04AB02	28.833.242,51	1.810.482,19	+6,70	838.053,46	54.160,19	+6,91
L04AA24	4.069.340,39	1.040.008,64	+34,33	66.723,01	16.898,35	+33,92
L04AB05	5.258.995,81	990.248,93	+23,20	97.570,96	18.599,92	+23,55
L04AD02	21.034.862,59	435.989,15	+2,12	843.847,00	27.866,00	+3,42
L04AA26	411.751,64	360.522,92	+703,75	7.017,60	6.172,80	+730,68
L04AC08	1.198.693,82	230.909,18	+23,86	5.000,04	888,90	+21,62
L04AC03	586.994,66	131.581,73	+28,89	15.624,00	3.696,00	+30,99
L04AA28	117.558,81	117.558,81	—	3.000,00	3.000,00	—
J05	139.738.452,93	16.011.154,49	+12,94	5.175.002,18	150.417,73	+2,99
J05AE11	13.988.984,49	9.960.859,79	+247,28	32.074,00	22.806,00	+246,07
J05AE12	4.264.524,81	3.275.800,89	+331,32	30.030,00	23.086,00	+332,46
J05AX08	9.241.558,06	1.658.576,13	+21,87	314.070,00	60.960,00	+24,08
J05AR08	1.232.067,87	1.232.067,87	—	29.520,00	29.520,00	—
J05AB04	5.384.451,80	1.082.094,48	+25,15	191.858,80	46.303,60	+31,81

Tab. 3 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	
J05AR03	Tenofvir disoproxil und Emtricitabin	25.528.099,26	917.136,68	+3,73	936.450,00	43.110,00	+4,83
J05AE10	Darunavir	8.943.461,36	763.601,95	+9,34	245.560,00	23.760,00	+10,71
J05AG01	Nevirapin	5.532.085,24	531.978,68	+10,64	381.037,00	42.736,00	+12,63
J05AR02	Lamivudin und Abacavir	6.595.448,36	420.153,01	+6,80	274.830,00	21.600,00	+8,53
J05AB14	Valganciclovir	3.788.515,22	387.794,37	+11,40	51.652,25	6.200,00	+13,64
J05AR06	Emtricitabin, Tenofvir disoproxil und Efavirenz	12.863.402,47	287.463,42	+2,29	310.020,00	8.280,00	+2,74
J05AF07	Tenofvir disoproxil	4.755.200,18	157.949,83	+3,44	275.550,00	14.430,00	+5,53
J05AX09	Maraviroc	2.350.835,38	139.190,14	+6,29	51.435,00	5.070,00	+10,93
J05AF10	Entecavir	2.583.652,22	138.070,34	+5,65	151.038,00	8.355,00	+5,86
B01	Antithrombotische Mittel	123.577.794,92	10.890.014,63	+9,66	167.224.257,00	6.169.708,03	+3,83
B01AF01	Rivaroxaban	12.070.886,86	11.487.809,39	+1,970,20	3.330.352,00	3.229.589,00	+3,205,13
B01AC36	Acetylsalicylsäure und Dipyridamol	7.130.501,92	7.130.501,92	*	3.911.900,00	3.911.900,00	*
B01AE07	Dabigatran etexilat	7.076.941,91	5.573.650,49	+370,76	2.266.855,68	1.864.272,99	+463,08
B01AC24	Ticagrelor	2.718.585,38	2.200.878,89	+425,12	809.426,00	657.384,00	+432,37
B01AB05	Enoxaparin	35.134.439,54	1.511.787,93	+4,50	13.360.069,94	680.661,75	+5,37
B01AC22	Prasugrel	3.517.843,05	1.166.745,71	+49,63	1.194.130,00	411.859,00	+52,65
B01AB10	Tinzaparin	3.803.700,60	358.505,83	+10,41	1.063.118,58	116.309,96	+12,28
A10	Antidiabetika	229.303.985,98	8.318.335,02	+3,76	225.626.774,58	-1.782.920,91	-0,78
A10BD07	Metformin und Sitagliptin (z.B. Velmetia®)	19.420.343,48	2.836.092,31	+17,10	10.083.710,00	1.602.006,00	+18,89
A10BH01	Sitagliptin	15.942.797,39	2.612.478,11	+19,60	8.091.184,50	1.251.358,50	+18,30
A10BD08	Metformin und Vildagliptin (Eucress®)	9.883.492,82	2.287.544,53	+30,12	5.052.750,00	1.224.015,00	+31,97
A10AE04	Insulin glargin	22.620.505,80	1.772.031,00	+8,50	11.485.101,26	999.301,43	+9,53

Tab. 3 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
A10BX07	8.492.943,21	1.379.684,22	+19,40	2.200.617,65	388.600,60	+21,45
A10AE05	12.973.209,45	1.373.680,55	+11,84	6.607.826,20	759.507,75	+12,99
A10BX04	3.911.770,49	1.171.686,76	+42,76	1.090.950,63	253.768,19	+30,31
A10BH02	2.586.927,16	1.102.372,47	+74,26	1.252.302,00	539.528,00	+75,69
A10AB05	20.519.506,58	850.977,22	+4,33	12.378.407,37	625.814,07	+5,32
A10BH03	3.044.599,92	652.165,49	+27,26	1.591.821,00	325.402,00	+25,69
A10AB04	21.314.757,46	611.158,05	+2,95	12.937.205,03	484.723,11	+3,89
A10AB06	6.272.184,94	497.705,68	+8,62	3.710.416,22	301.970,16	+8,86
A10AD04	2.291.124,17	225.603,73	+10,92	1.345.835,89	139.278,71	+11,54
L01	146.339.574,86	6.502.098,84	+4,65	2.990.506,35	-521.602,77	-14,85
L01XE15	3.421.995,12	3.421.995,12	*	8.295,00	8.295,00	*
L01XE10	7.187.456,50	2.724.754,78	+61,06	44.220,00	17.295,00	+64,23
L01XE08	9.288.130,24	1.787.857,38	+23,84	66.760,99	13.608,02	+25,60
L01XE18	1.712.158,20	1.712.158,20	*	10.440,00	10.440,00	*
L01XE11	3.458.565,66	1.275.220,33	+58,41	22.552,50	8.355,00	+58,85
L01XE06	4.593.948,51	1.255.037,91	+37,59	21.255,00	5.895,00	+38,38
L01XE12	241.110,44	241.110,44	*	1.120,00	1.120,00	*
L01XC11	414.603,75	221.934,52	+115,19	410,00	225,00	+121,62
L01XE17	146.829,30	146.829,30	*	733,60	733,60	*
L01XE05	6.877.420,21	133.537,20	+1,98	39.536,00	728,00	+1,88
L01XX25	654.133,91	128.776,50	+24,51	4.750,04	1.000,01	+26,67
A16	46.007.269,96	5.686.464,97	+14,10	123.044,29	6.657,75	+5,72
A16AB03	12.544.900,25	1.769.966,33	+16,43	17.843,49	2.394,08	+15,50
A16AB08	6.096.198,94	1.700.029,98	+38,67	1.649,00	529,00	+47,23

Tab. 3 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
A16AB04	842.282,08	520.575,56	+161,82	1.204,00	742,00	+160,61
A16AB07	4.790.234,16	425.841,84	+9,76	3.550,00	287,50	+8,81
A16AB05	516.573,47	364.724,64	+240,19	290,00	202,50	+231,43
A16AB10	5.068.762,58	323.026,89	+6,81	2.901,27	145,54	+5,28
A16AX07	845.575,32	198.580,21	+30,69	4.500,04	1.075,72	+31,41
A16AB02	9.203.011,12	176.823,91	+1,96	5.133,59	86,67	+1,72
A16AX06	1.206.072,34	147.174,46	+13,90	3.752,00	504,00	+15,52
N07	25.056.509,51	5.064.862,32	+25,33	11.903.697,59	-2.415.749,74	-16,87
N07XX07	9.258.732,21	7.996.569,04	+633,56	488.754,00	423.500,00	+649,00
N07XX08	1.011.678,12	1.011.678,12	*	1.620,00	1.620,00	*
N07CA52	2.975.403,85	116.513,20	+4,08	1.264.494,72	297,89	+0,02
N02	206.180.218,21	4.511.077,54	+2,24	74.614.205,81	20.564,03	+0,03
N02AX06	7.559.310,23	2.727.030,28	+56,43	652.508,75	245.852,50	+60,46
N02BB02	24.924.926,28	1.813.223,22	+7,85	16.499.029,11	537.394,04	+3,37
N02AA55	19.999.128,33	1.647.896,29	+8,98	1.776.681,46	164.330,36	+10,19
N02BG10	1.236.132,40	809.555,08	+189,78	77.662,50	51.337,50	+195,01
N02AX51	19.788.575,91	719.070,66	+3,77	17.227.547,93	475.045,74	+2,84
N02BG07	13.668.746,39	230.997,70	+1,72	4.123.871,54	161.048,30	+4,06
J06	37.671.668,16	2.994.875,19	+8,64	339.425,76	32.960,41	+10,76
J06BA02	26.292.521,07	1.856.743,61	+7,60	181.555,59	15.127,91	+9,09
J06BA01	4.743.934,61	567.361,74	+13,58	48.714,11	6.332,77	+14,94
J06BB16	4.665.671,88	488.559,00	+11,16	99.093,89	11.320,03	+12,90

Tab. 3 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
J06BB04	997.756,16	108.413,12	+12,19	1.959,40	233,60	+13,54
B05	29.103.224,92	1.974.407,78	+7,28	3.095.706,51	-87.451,63	-2,75
B05BA10	20.097.379,43	1.758.446,35	+9,59	134.064,00	9.393,00	+7,53
B05XC30	2.519.212,03	283.158,35	+12,66	170.430,00	19.414,00	+12,86
B05XA30	1.271.432,20	102.767,23	+8,79	81.688,00	11.561,00	+16,49
Gesamt (dargestellte Gruppen-Top 10)	1.340.149.936,86	100.346.958,30	+8,09	503.931.407,10	2.079.698,22	+0,41

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

Tab. 4 Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensenkungen in 2012 im Vergleich zu 2011 mit DDD der BARMER GEK

ATC-Code	Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	Ausgaben 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
C09	Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	249.725.333,41	-42.769.543,73	-14,62	949.224.112,90	10.850.549,52	+1,16
C09DA03	Valsartan und Diuretika	10.331.810,36	-11.566.516,08	-52,82	23.417.002,00	2.915.556,00	+14,22
C09CA06	Candesartan	23.320.397,13	-8.761.299,38	-27,31	71.072.759,00	2.633.745,00	+3,85
C09CA03	Valsartan	9.451.872,36	-8.069.333,09	-46,05	46.810.625,25	12.308.629,56	+35,68
C09DA06	Candesartan und Diuretika	18.465.820,69	-6.597.484,06	-26,32	22.637.888,00	64.358,00	+0,29
C09XA02	Aliskiren	5.296.215,54	-2.979.142,86	-36,00	6.415.444,00	-3.458.910,00	-35,03
C09DA04	Ibesartan und Diuretika	11.193.865,75	-1.646.839,10	-12,83	10.695.034,00	-1.330.490,00	-11,06
C09DA07	Telmisartan und Diuretika	9.831.594,97	-1.234.486,04	-11,16	9.372.860,00	-953.904,00	-9,24
C09CA04	Ibesartan	7.026.586,98	-1.093.112,33	-13,46	10.570.790,99	-1.070.937,01	-9,20
C09AA02	Enalapril	7.289.340,50	-961.921,75	-11,66	65.930.748,54	-6.488.865,67	-8,96
C09CA08	Olmesartan medoxomil	16.396.431,44	-906.027,03	-5,24	18.338.957,00	-881.678,00	-4,59
C09CA07	Telmisartan	8.387.269,97	-819.722,52	-8,90	13.561.772,00	-1.100.190,00	-7,50
C09DB01	Valsartan und Amlodipin	7.506.652,45	-663.832,68	-8,12	6.070.694,00	-429.170,00	-6,60
C09BA02	Enalapril und Diuretika	3.313.238,82	-609.936,91	-15,55	15.233.038,00	-1.637.974,00	-9,71
C09XA52	Aliskiren und Hydrochlorothiazid	1.755.145,36	-493.023,35	-21,93	1.370.908,00	-360.724,00	-20,83
C09DA02	Eprosartan und Diuretika	1.865.655,67	-467.663,10	-20,04	2.340.380,00	-368.774,00	-13,61
C09DA08	Olmesartan medoxomil und Diuretika	11.481.065,80	-465.647,45	-3,90	10.649.044,00	-428.708,00	-3,87
C09CA02	Eprosartan	1.459.681,49	-388.245,47	-21,01	2.010.960,00	-311.976,00	-13,43
C09DA01	Losartan und Diuretika	6.050.962,83	-271.173,79	-4,29	11.290.832,00	208.012,00	+1,88
C09BB05	Ramipril und Felodipin	1.387.317,62	-248.380,97	-15,19	1.845.130,00	-304.390,00	-14,16
C09AA03	Lisinopril	4.699.014,56	-239.784,37	-4,86	39.142.549,41	-3.314.529,34	-7,81
C09AA01	Captopril	1.116.355,30	-235.670,95	-17,43	6.452.413,00	-1.621.765,00	-20,09
C09BA01	Captopril und Diuretika	976.345,44	-216.649,86	-18,16	4.608.082,00	-1.044.990,00	-18,49
C09BA03	Lisinopril und Diuretika	3.002.569,17	-207.800,24	-6,47	13.068.042,00	-1.118.146,00	-7,88

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code		Ausgaben 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
C09BA05	Ramipril und Diuretika	809.339,81	-142.967,66	-15,01	1.248.460,00	-189.224,00	-13,16
C09BB02	Enalapril und Lercanidipin	4.193.649,80	-122.490,12	-2,84	6.738.172,00	-169.254,00	-2,45
C09XA53	Aiskiren und Amlodipin	126,01	-118.782,18	-99,89	98,00	-79.478,00	-99,88
C09BB06	Enalapril und Nitrendipin	663.825,47	-95.194,28	-12,54	877.620,00	-119.450,00	-11,98
C09BA04	Perindopril und Diuretika	2.048.628,79	-94.512,46	-4,41	3.039.820,00	-13.970,00	-0,46
C09BB10	Trandolapril und Verapamil	388.519,34	-80.861,68	-17,23	514.318,00	-98.364,00	-16,05
C09BA07	Benazepril und Diuretika	478.289,37	-69.146,71	-12,63	1.975.148,00	-318.654,00	-13,89
C09BA06	Quinapril und Diuretika	477.194,27	-68.529,10	-12,56	1.983.890,00	-314.230,00	-13,67
N05	Psycholeptika	135.377.007,40	-30.264.693,31	-18,27	69.233.577,73	-2.612.671,23	-3,64
N05AH03	Olanzapin	10.493.472,08	-20.998.882,86	-66,68	4.076.684,44	-58.222,62	-1,41
N05AH04	Quetiapin	36.414.396,63	-9.604.857,55	-20,87	5.870.937,88	283.197,88	+5,07
N05AX08	Risperidon	14.261.401,27	-2.581.303,07	-15,33	3.848.346,69	-33.880,55	-0,87
N05AE04	Ziprasidon	4.870.188,57	-619.846,06	-11,29	686.125,00	-74.105,00	-9,75
N05CF01	Zopiclon	4.837.506,50	-288.185,82	-5,62	6.244.705,00	-377.880,00	-5,71
N05CF02	Zolpidem	3.079.346,02	-275.521,09	-8,21	4.171.170,00	-312.700,00	-6,97
N05CD03	Flunitrazepam	260.731,62	-178.244,64	-40,60	388.940,00	-291.770,00	-42,86
N05AH02	Clozapin	3.404.361,25	-128.700,81	-3,64	1.975.249,95	-11.979,93	-0,60
N05AL03	Tiepid	1.195.271,85	-119.235,84	-9,07	588.059,43	-51.511,79	-8,05
N05BA08	Bromazepam	1.348.330,16	-103.705,13	-7,14	2.138.025,00	-262.389,00	-10,93
N05AL01	Sulpirid	956.798,96	-101.553,28	-9,60	436.876,88	-52.283,13	-10,69
N05BA04	Oxazepam	1.432.425,06	-87.391,34	-5,75	1.376.007,00	-171.019,00	-11,05
N05AF01	Flupentixol	1.418.401,35	-71.454,54	-4,80	1.265.938,69	-29.872,10	-2,31
N05CD06	Lormetazepam	687.132,74	-71.452,65	-9,42	1.605.135,00	-225.665,00	-12,33
N05AB02	Fluphenazin	565.375,95	-58.470,70	-9,37	778.287,50	-61.642,50	-7,34
N05AB10	Perazin	579.487,20	-52.128,11	-8,25	1.486.267,50	-150.840,00	-9,21
N05AG01	Fluspirilen	433.258,87	-50.433,24	-10,43	283.605,43	-36.472,14	-11,39

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
N06	147.754.479,90	-16.091.152,44	-9,82	196.756.464,98	3.059.949,92	+1,58
N06DA02	6.319.300,03	-6.532.643,79	-50,83	3.563.678,41	116.903,36	+3,39
N06AX16	9.905.233,86	-5.097.179,63	-33,98	21.626.632,71	2.423.046,00	+12,62
N06DA04	5.806.557,18	-2.218.613,23	-27,65	1.796.003,31	-92.361,96	-4,89
N06AB04	12.425.438,36	-2.064.367,75	-14,25	46.140.792,82	-339.271,98	-0,73
N06AX11	9.784.329,96	-1.184.413,30	-10,80	20.113.935,79	530.381,82	+2,71
N06AB10	5.674.796,34	-1.056.155,90	-15,69	4.270.892,00	-963.452,00	-18,41
N06DA03	7.953.185,04	-363.035,37	-4,37	1.624.252,58	23.393,80	+1,46
N06AX18	284.103,38	-322.867,45	-53,19	151.695,00	-162.095,00	-51,66
N06BA09	2.478.425,49	-282.990,94	-10,25	268.152,04	-28.004,46	-9,46
N06BX03	694.993,59	-187.956,29	-21,29	1.639.585,21	-348.617,23	-17,53
N06AB03	2.277.610,88	-141.548,18	-5,85	8.833.432,00	60.239,00	+0,69
N06AB05	1.784.481,10	-138.753,39	-7,21	6.709.743,15	-74.369,35	-1,10
N06AB06	3.684.751,62	-102.089,72	-2,70	12.180.146,00	1.256.174,00	+11,50
N06AA12	3.015.613,84	-94.560,65	-3,04	6.061.227,50	-344.601,25	-5,38
N06AP01	2.259.081,79	-82.645,29	-3,53	5.004.997,92	-179.840,91	-3,47
N06AA06	2.915.803,49	-79.029,66	-2,64	4.257.709,39	-187.141,65	-4,21
N06BA07	1.035.517,41	-60.263,39	-5,50	124.855,99	-4.803,27	-3,70
N06AA09	5.039.308,85	-51.385,03	-1,01	11.451.872,24	-417.252,33	-3,52
R03	196.870.225,35	-9.554.270,46	-4,63	151.410.037,54	-3.278.497,11	-2,12
R03AK61	30.015.860,75	-5.604.827,49	-15,73	16.062.630,00	623.130,00	+4,04
R03AC18	207.557,79	-2.976.974,06	-93,48	372.600,00	-1.910.940,00	-83,68
R03AK72	37.075.791,82	-2.121.057,10	-5,41	14.052.690,00	-157.695,00	-1,11
R03DC03	8.683.201,17	-887.695,83	-9,27	4.435.936,40	-129.664,80	-2,84

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
R03BA02	10.036.455,39	-822.647,30	-7,58	15.440.795,09	-737.055,17	-4,56
R03AK05	3.548.326,68	-461.827,46	-11,52	2.559.800,00	-300.125,00	-10,49
R03DA04	2.336.002,90	-450.807,88	-16,18	8.573.033,19	-1.735.840,19	-16,84
R03AK03	7.620.960,57	-244.708,58	-3,11	12.118.226,08	-560.786,19	-4,42
R03BA01	3.471.982,28	-237.999,73	-6,42	4.756.028,75	-194.227,76	-3,92
R03CC63	777.541,03	-223.519,43	-22,33	256.122,19	-82.997,05	-24,47
R03AC12	441.664,17	-165.788,29	-27,29	388.740,00	-159.330,00	-29,07
R03BB01	1.740.528,58	-66.633,35	-3,69	1.181.262,16	-34.369,18	-2,83
C10	82.357.139,62	-7.365.485,54	-8,21	218.650.687,45	2.234.595,82	+1,03
C10AA01	40.452.657,04	-3.268.740,07	-7,48	164.426.042,63	-1.898.913,34	-1,14
C10BA02	20.556.846,64	-2.984.807,55	-12,68	9.622.270,00	-1.261.780,00	-11,59
C10AX09	7.499.423,02	-771.972,66	-9,33	3.991.730,00	-311.410,00	-7,24
C10AA03	3.203.753,45	-598.854,83	-15,75	11.904.170,18	-1.063.283,25	-8,20
C10AA04	2.096.979,11	-421.869,13	-16,75	7.238.071,08	-888.916,08	-10,94
C10AB05	1.585.787,28	-258.232,98	-14,00	4.285.777,00	-520.249,25	-10,82
C10AB02	988.079,28	-113.663,21	-10,32	2.232.350,53	-254.080,95	-10,22
C10AD02	352,52	-110.741,85	-99,68	154,00	-48.540,63	-99,68
C10AA02	417.757,44	-109.262,87	-20,73	956.030,08	-145.557,15	-13,21
C10AC01	707.301,79	-51.319,07	-6,76	293.362,66	-2.410,42	-0,81
N03	102.225.229,68	-6.011.265,62	-5,55	42.215.162,33	902.541,18	+2,18
N03AX14	22.234.544,23	-6.336.095,38	-22,18	6.369.770,64	884.282,20	+16,12
N03AX11	1.940.275,41	-2.238.277,88	-53,57	754.566,16	-3.533,74	-0,47
N03AF01	3.176.757,65	-476.786,82	-13,05	5.224.128,50	-471.885,50	-8,28
N03AF02	2.774.192,71	-149.340,38	-5,11	1.578.757,50	-68.100,00	-4,14

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
N03AX12	11.113.053,78	-99.235,01	-0,89	5.223.494,66	126.351,38	+2,48
N03AG01	5.429.738,50	-76.466,39	-1,39	6.645.391,08	-167.801,31	-2,46
L02	73.578.523,91	-5.838.010,09	-7,35	20.154.620,34	-227.159,06	-1,11
L02BG04	4.963.653,51	-9.750.518,28	-66,27	2.780.464,00	-182.738,00	-6,17
L02BG03	5.590.896,85	-6.662.242,13	-54,37	3.417.712,00	-397.574,00	-10,42
L02BG06	3.382.352,14	-4.184.004,10	-55,30	1.388.932,00	7.220,00	+0,52
L02BB03	4.286.612,69	-781.145,94	-15,41	1.340.320,00	-29.130,00	-2,13
L02AE02	16.984.129,19	-776.785,17	-4,37	3.898.127,18	149.019,23	+3,97
L02AE01	3.042.102,08	-544.740,11	-15,19	514.954,63	-81.025,56	-13,60
L02AE03	2.185.243,10	-283.523,33	-11,48	363.597,66	-37.238,08	-9,29
A02	98.578.639,02	-4.290.777,62	-4,17	364.043.770,23	30.682.811,33	+9,20
A02BC01	34.938.080,57	-9.026.904,92	-20,53	119.054.597,00	-5.514.334,00	-4,43
A02BA02	2.573.428,50	-448.688,06	-14,85	7.635.123,10	-1.199.964,42	-13,58
A02BC03	1.183.299,58	-311.113,67	-20,82	5.079.809,00	-563.780,00	-9,99
A02BD04	966.308,36	-123.460,02	-11,33	61.250,00	-7.161,00	-10,47
A02AX02	348.876,49	-114.581,31	-24,72	68.401,35	-21.807,14	-24,17
A02BC04	121.118,08	-76.122,10	-38,59	448.196,00	-179.179,00	-28,56
G03	54.716.917,93	-4.173.241,44	-7,09	139.110.490,13	-11.628.985,16	-7,71
G03AA12	2.212.566,07	-786.528,91	-26,23	4.575.228,00	-1.805.496,00	-28,30
G03FA01	3.549.223,29	-516.639,85	-12,71	7.817.353,94	-1.116.734,22	-12,50
G03AA17	2.981.654,95	-460.553,74	-13,38	9.362.668,00	876.456,00	+10,33
G03GA06	1.913.725,10	-422.885,42	-18,10	44.416,63	-8.359,32	-15,84

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2012	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
G03EA03	278.324,06	-312.618,73	-52,90	669.167,59	-768.218,19	-53,12
G03CA57	935.189,30	-293.192,98	-23,87	2.279.265,44	-765.171,68	-24,89
G03CD03	729.775,11	-261.942,91	-26,41	3.899.675,00	-3.365.330,00	-46,32
G03XC01	1.160.145,21	-254.696,44	-18,00	785.064,00	-145.236,00	-15,61
G03CA03	4.731.608,45	-246.085,77	-4,94	16.346.019,26	-801.449,85	-4,67
G03AA09	1.222.182,03	-185.680,66	-13,19	4.107.152,00	-1.049.412,00	-20,35
G03FB07	836.221,95	-173.658,86	-17,20	1.953.252,00	-427.784,00	-17,97
G03CX01	651.546,47	-136.878,80	-17,36	659.428,00	-126.420,00	-16,09
G03HB01	1.090.957,06	-135.233,44	-11,03	3.765.440,00	-500.566,00	-11,73
G03FB09	549.468,61	-134.786,94	-19,70	1.376.056,17	-381.836,38	-21,72
G03FA15	2.481.062,83	-127.002,35	-4,87	5.155.108,00	-267.064,00	-4,93
G03FB05	489.884,26	-104.275,65	-17,55	1.161.330,00	-237.021,07	-16,95
G03FA12	452.660,51	-91.540,17	-16,82	984.452,00	-200.312,00	-16,91
G03FA17	862.839,46	-86.765,90	-9,14	1.210.524,00	-121.828,00	-9,14
G03AA15	2.448.488,14	-70.848,95	-2,81	7.069.496,00	-21.805,00	-0,31
G03AB05	106.428,09	-69.000,79	-39,33	311.528,10	-205.884,03	-39,79
G03CD01	4.066.170,99	-56.219,33	-1,36	37.218.953,00	-221.673,50	-0,59
B03	42.318.866,58	-3.918.480,64	-8,47	27.277.814,54	563.795,49	+2,11
B03XA03	2.794.918,80	-1.913.066,75	-40,72	258.119,64	-169.839,14	-39,69
B03XA01	15.999.960,76	-1.418.672,18	-8,14	2.132.320,43	-67.854,20	-3,08
B03XA02	14.453.302,39	-1.271.598,08	-8,09	1.244.758,42	-84.751,96	-6,37
B03AC07	1.381.127,01	-120.416,39	-8,02	135.814,20	-7.015,65	-4,91
B03AA01	2.218.216,38	-52.052,85	-2,29	3.991.942,50	-91.776,00	-2,25
Gesamt (dargestellte Gruppen-Top 10)	1.183.502.362,80	-130.276.920,89	-9,92	2.178.076.738,17	30.546.930,69	+1,42

Tab. 5 Übersicht der BARMER GEK Versicherten nach Alter und Geschlecht mit dem Anteil an Versicherten mit einer Angina Pectoris-Diagnose (gesichert, ambulant und stationär) im Jahr 2011

	Alter in Jahren	Anzahl Versicherte	Versicherte mit Angina Pectoris	Anteil in %
Männer	0 bis unter 10	355.074	24	0,01
	10 bis unter 20	438.763	118	0,03
	20 bis unter 30	527.490	616	0,12
	30 bis unter 40	426.479	1.200	0,28
	40 bis unter 50	536.626	3.931	0,73
	50 bis unter 60	527.046	9.639	1,83
	60 bis unter 70	432.089	15.027	3,48
	70 bis unter 80	393.471	22.325	5,67
	80 bis unter 90	146.251	10.245	7,01
	90 bis unter 100	18.034	1.072	5,94
	100 und älter	342	15	4,39
		0 bis über 100	3.801.665	64.212
Frauen	0 bis unter 10	337.381	24	0,01
	10 bis unter 20	420.718	126	0,03
	20 bis unter 30	581.605	538	0,09
	30 bis unter 40	549.131	976	0,18
	40 bis unter 50	822.896	3.544	0,43
	50 bis unter 60	830.003	8.668	1,04
	60 bis unter 70	695.258	15.505	2,23
	70 bis unter 80	655.351	25.664	3,92
	80 bis unter 90	308.391	15.053	4,88
	90 bis unter 100	70.237	3.225	4,59
	100 und älter	2.241	88	3,93
		0 bis über 100	5.273.212	73.411
Gesamt	0 bis unter 10	692.455	48	0,01
	10 bis unter 20	859.481	244	0,03
	20 bis unter 30	1.109.095	1.154	0,10
	30 bis unter 40	975.610	2.176	0,22
	40 bis unter 50	1.359.522	7.475	0,55
	50 bis unter 60	1.357.049	18.307	1,35
	60 bis unter 70	1.127.347	30.532	2,71
	70 bis unter 80	1.048.822	47.989	4,58
	80 bis unter 90	454.642	25.298	5,56
	90 bis unter 100	88.271	4.297	4,87
	100 und älter	2.583	103	3,99
		0 bis über 100	9.074.877	137.623

7 Literaturverzeichnis

- Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, Sareen J, Enns MW (2012). Ten years of antipsychotic prescribing to children: a Canadian population-based study. *Canadian Journal of Psychiatry* 57(1): 52-58.
- Ankier SI et al. (1989). A multicentre open comparison of isosorbide-5-mononitrate and nifedipine given prophylactically to general practice patients with chronic stable angina pectoris. *J Int Med Res* 17(2): 172-8.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A (2009). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 373(9678): 1849-60.
- Antonopoulos AS et al. (2012). Statins as Anti-Inflammatory Agents in Atherogenesis: Molecular Mechanisms and Lessons from the Recent Clinical Trials. *Curr Pharm Des* 18(11): 1519-1530.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2004). Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. 1. Auflage. Inhaltlich abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung. *Arzneiverordnung in der Praxis* Band 31. Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen).
- a-t – arznei-telegramm (2001). Wen schützt Aspirin-Protect? a-t 32: 81.
- a-t – arznei-telegramm (2008). Aspirin-Resistenz. a-t 39: 46-47.
- a-t – arznei-telegramm (2012). Biologika in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis. a-t 43(12): 99-103.
- Bachmann C, Lehmkuhl G, Petermann F, Scott S (2010). Evidenzbasierte psychotherapeutische Interventionen für Kinder und Jugendliche mit aggressivem Verhalten. *Kindheit und Entwicklung* 19(4): 245-254.
- BÄK – Bundesärztekammer, KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung, AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012a). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK – Langfassung. Version 1.13. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_Chronische_Koronare_Herzkrankheit_Version1-3_abgelaufen.pdf (letzter Zugriff: 21.05.2013).

- BÄK – Bundesärztekammer, KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung, AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012b). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK, Modul Medikamentöse Therapie – Langfassung. Version 1.1. <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-khk/nvl-khk-modul-medikamentoes-therapie.pdf> (letzter Zugriff: 21.05.2013).
- Barkmann C, Schulte-Markwort M (2012). Prevalence of emotional and behavioural disorders in German children and adolescents: a meta-analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health* 66(3): 194-203.
- Bartolucci AA, Tendera M, Howard G (2011). Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 107(12): 1796-801. Erratum in: *Am J Cardiol* (2011) 108(4): 615.
- Bassan MM et al. (1983). Comparison of the antianginal effectiveness of nifedipine, verapamil, and isosorbide dinitrate in patients receiving propranolol: a double-blind study. *Circulation* 68(3): 568-75.
- Becker A, Dörter F, Eckhardt K, Viniol A, Baum E, Kochen MM, Lexchin J, Wegscheider K, Donner-Banzhoff N (2011). The association between a journal's source of revenue and the drug recommendations made in the articles it publishes. *Canadian Medical Association Journal* 183(5): 544-548.
- Beekmann M, van den Bussche H, Glaeske G, Hoffmann F (2012). Geriatric morbidity patterns and need for long-term care in patients with dementia. *Psychiatr Prax* 39(5): 222-7.
- Ben Amor L (2012). Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: a review of comparative safety data. *Journal of Affective Disorders* 138 Suppl: S22-30.
- Bernatsky S, Habel Y, Rahme E (2010). Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 37(5): 928-931
- Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* (27)345: e6231.
- Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J, Kragstrup J (1997). Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *Eur J Clin Pharmacol* 53(1): 7-11.
- Bocti C, Roy-Desruisseaux J, Roberge P (2012). Research paper most likely shows that benzodiazepines are used to treat early symptoms of dementia. *BMJ* 345: e7986.

- Boeuf-Cazou O, Bongue B, Ansiau D, Marquié JC, Lapeyre-Mestre M (2011). Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: the VISAT cohort. *Eur J Clin Pharmacol* 67(10): 1045-52.
- Bopp A, Herbst V (2008). *Handbuch Medikamente*. Berlin: Stiftung Warentest.
- Börger RH, Schmidt G (2011). Analgetika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Bösner S et al. (2009). Chest pain in primary care: epidemiology and pre-work-up probabilities. *Eur J Gen Pract* 15(3): 141-146.
- BPI – Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (2012). *Pharma-Daten 2012 kompakt*. Berlin: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.
- Braun J, Kästner P, Flaxenberg P et al. (2008). Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis – Results of a Six-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Phase IV Trial. *Arthritis & Rheumatism* 58(1): 73-81.
- Buffett-Jerrott SE, Stewart SH (2002). Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Des* 8(1): 45-58.
- Bundesversicherungsamt (2013). Bekanntmachung zum Gesundheitsfonds Nr. 16/2012. http://www.bundesversicherungsamt.de/cdn_320/nn_1046746/DE/Risikostrukturausgleich/Bekanntmachungen__Gesundheitsfonds/Bekanntmachung__58__16-2012__Anlage.html (letzter Zugriff: 13.05.2013).
- Burhard H, Wehling M (2010). Probleme bei der Pharmakotherapie älterer Patienten. *Internist* 51: 737-748.
- Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR (2007). Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 297(18): 2018-24.
- Campeau L (1976). Grading of Angina Pectoris. *Circulation* 54: 522-523.
- CAPRIE Steering Committee (1996). A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348(9038): 1329-39.
- Chalkidou C, Lord J, Fischer A, Littlejohns P (2008). Evidence-based Decision-making: when should we wait for more information? *Health Affairs* 27(6): 1642-1653.
- Chong MS, Hester J (2007). Diabetic painful neuropathy. Current and future treatment options. *Drugs* 67(4): 569-585.
- Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C (2012). Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 32(3): 309-316.

- Correll CU (2011). Safety and tolerability of antipsychotic treatment in young patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 72(8): e26.
- DEGAM – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2011). Leitlinie Nr. 15. Brustschmerz, Stand Januar 2011. http://leitlinien.degam.de/uploads/media/Langfassung_Brustschmerz.pdf (letzter Zugriff: 21.05.2013).
- DEGAM – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2008). DEGAM- Leitlinie Nr. 12: Demenz. http://leitlinien.degam.de/uploads/media/LL-12_Langfassung_TJ_03_korr_01.pdf (letzter Zugriff: 12.04.2013).
- DEGAM – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2012). Schlaganfall. DEGAM-Leitlinie Nr. 8. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-011I_S3_Schlaganfall_2012-10.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2013).
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2011). Pocket-Leitlinie: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI/ACS). <http://leitlinien.dgk.org/2012/pocket-leitlinie-akutes-koronarsyndrom-ohne-st-hebung-nste-acs/> (letzter Zugriff: 01.04.2013).
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2010). Pocket-Leitlinie: Akutes Koronarsyndrom mit persistierender ST-Streckenhebung (STEMI). <http://leitlinien.dgk.org/2010/pocket-leitlinie-akutes-koronarsyndrom-mit-persistierender-st-streckenhebung-stemi/> (letzter Zugriff: 01.04.2013).
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008). Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-075_S1_Zerebrale_Ischaemie__Primaer-_und__Sekundarpraevention_10-2008_10-2013.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2013).
- DGKJP – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Berufsverband der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (2007). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Insomnie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/045, 2008. www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/030-045.htm (letzter Zugriff: 18.04.2013).
- DGPPN & DGN – Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2009). S3-Leitlinie „Demenzen“. www.dgppn.de/documents/s3-leitlinie-demenz-kf.pdf (letzter Zugriff: 24.03.2013).

- DGRh – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2011). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zum Management der frühen rheumatoiden Arthritis, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stand 08/2011. www.DGRh.de/leitlinien.html (letzter Zugriff: 02.04.2012).
- DGRh – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2012). Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012; adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Leitlinien/2012/I_eitlinie_s1___medikamentoesse_therapie_ra.pdf (letzter Zugriff: 10.01.2013).
- DHS – Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (o. J.). Beruhigungs- und Schlafmittel: Benzodiazepine. <http://www.dhs.de/suchtstoffe-verhalten/medikamente/benzodiazepine.html> (letzter Zugriff: 16.04.2013).
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators (2004). Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 364(9431): 331-7.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A (1996). European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143(1-2): 1-13.
- Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) study group (2008). Effects of aspirin plus extended-releasedipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 7(10): 875-84.
- Donner-Banzhoff N, Schrappe M, Leigemann M (2007). Studien zur Versorgungsforschung. Eine Hilfe zur kritischen Rezeption. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 101(7): 463-471.
- Eimecke S, Pauschardt J, Renschmidt H, Walter R, Mattejat F (2011). Time Trends in Psychopathology. A 21-year comparison from Germany. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 39(3): 187-194.

- Eisele M, van den Bussche H, Koller D, Wiese B, Kaduszkiewicz H, Maier W, Glaeske G, Steinmann S, Wegscheider K, Schön G (2010). Utilization patterns of ambulatory medical care before and after the diagnosis of dementia in Germany – results of a case-control study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 29(6): 475-83.
- Elley CR, Gupta AK, Webster R, Selak V, Jun M, Patel A, Rodgers A, Thom S (2012). The efficacy and tolerability of ‚polypills‘: meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 7(12): e52145.
- Erlanger Schlaganfall Register (2010). Gesundheit in Deutschland: Schlaganfall. http://www.public-health.uk-erlangen.de/e2677/e3193/GBE-Patienteninformation-Kapitel-1.2.2.2-Version_28-10-10.pdf?preview=preview (letzter Zugriff: 01.04.2013).
- Ernstmann E (2011). Zur Bedeutung der Versorgungsforschung. Ein Überblick. *Urologe* 50: 673-677.
- ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A (2006). Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 367(9523): 1665-73. Erratum in: *Lancet* (2007) 369(9558): 274.
- Faktencheck Gesundheit (o. J.). Kinder-Jugend-Psychiatrie. <https://faktencheck-gesundheit.de/fakten-zum-gesundheitswesen/interaktive-karten-zu-regionalen-unterschieden/kinder-jugend-psychiatrie/> (letzter Zugriff: 08.05.2013).
- Fastbom J, Forsell Y, Winblad B (1998). Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12(1): 14-7.
- Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS (2010). The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 150(3): 573-581.
- Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Bégaud B (2001). Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol* 57(5): 419-25.
- Freemantle N et al. (1999). Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 318(7200): 1730-7.
- Fricke U, Günther J, Zawinel A (2010). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand 4/2010. Berlin: WlDO.
- Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health* 66(10): 869-73.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2010a). Therapiehinweis zu Prasugrel. www.g-ba.de/downloads/40-268-1336/2010-06-17_AM-RL4_Prasugrel_ZD.pdf (letzter Zugriff: 01.04.2013).
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2010b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 44 . Stimulantien. Vom 16. September 2010. www.g-ba.de/downloads/39-261-1185/2010-09-16_AM-RL3_Stimulantien_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 08.05.2013).
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2011). Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1826/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_ZD.pdf. (letzter Zugriff: 10.05.2013).
- GKV-Spitzenverband (2012). Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. http://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2012_q4/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4_2012_2013-03-19.pdf (letzter Zugriff: 18.04.2013).
- Glaeske G (2008). Mehr Sicherheit und Gerechtigkeit bei Behandlungsentscheidungen. Kosten-Nutzen-Analysen im Gesundheitssystem unter besonderer Berücksichtigung der Onkologie. *Der Onkologe* 7: 660-668.
- Glaeske G et al. (2010a). Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie. Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Bremen. August 2010.
- Glaeske G, Rebscher H, Willich SN (2010b). Auf gesetzlicher Ebene systematisch ausbauen. *Dtsch Arztebl* 107(26): A 1295-97.
- Glaeske G, Augustin M, Abholz H, Banik N, Brüggengjürgen B, Hasford J, Hoffmann W, Kruse J, Lange S, Schäfer T, Schubert I, Trampisch H-J, Windeler J (2009). Epidemiologische Methoden für die Versorgungsforschung. Memorandum des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen* 71(10): 685-693.
- Glaeske G, Hoffmann F, Koller D, Tholen K, Windt R (2012). Antibiotika-Verordnungen bei Kindern. Faktencheck Gesundheit. Gütersloh: Bertelsmann Stiftung.
- Glaeske G, Janhsen K (2008). GEK-Arzneimittel-Report 2008. St. Augustin: Asgard.
- Graefe KH, Bönisch H, Lutz WK (2011). *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom JJ (2009). The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *Am Geriatr Soc* 57(1): 62-9.
- Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT (2007). Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 5(4): 345-51.
- Häussler B, Bentz J, Nolting HD (1998). Arzneimittelverbrauch und Morbiditätsunterschiede (Teil I). In: Laukant A (Hrsg.) *Arzneimittelverbrauch in Ost- und Westdeutschland*. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag.
- Häussler B, Höer A, Hempel E (2013). *Arzneimittel-Atlas 2012*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Häussler B, Gothe H, Mangiapane S, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D (2006). Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. Ergebnisse der BoneEVA-Studie. *Dtsch Arztebl* 103(39): A 2542-8.
- Hebebrand J, Blanz B, Herpertz-Dahlmann B, Lehmkuhl G (2012). Zunahme der Häufigkeit medikamentöser Behandlungen, ethische Prinzipien und Interessenkonflikte in der Kooperation mit der pharmazeutischen Industrie. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 40(3): 133-138.
- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al. (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis Rheum* 58(1): 15-25.
- HKK – Handelskrankenkasse (2012). *Gesundheitsreport 2012 Polypharmazie*. 1. Auflage. Bremen: Handelskrankenkasse.
- Hoffmann F, Glaeske G (2006). Neugebrauch von Benzodiazepinen und das Risiko einer proximalen Femurfraktur. *Z Gerontol Geriat* 39: 143-148.
- Hoffmann F, Glaeske G, Petermann F, Bachmann CJ (2012). Outpatient treatment in German adolescents with depression: an analysis of nationwide health insurance data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 21(9): 972-979.
- Hogan DB, Maxwell CJ, Fung TS, Ebly EM; Canadian Study of Health and Aging (2003). Prevalence and potential consequences of benzodiazepine use in senior citizens: results from the Canadian Study of Health and Aging. *Can J Clin Pharmacol* 10(2): 72-7.
- Hovstadius B, Astrand B, Petersson G (2009). Dispensed drugs and multiple medications in the Swedish population: an individual-based register study. *BMC Clin Pharmacol* 27(9): 11.

- Huber-Geismann F (2013). Benzodiazepine erhöhen das Risiko eine Demenz zu entwickeln. PRAXIS-Journal Club 102: 175.
- IMS (Institut für medizinische Statistik) Health (2013). Der pharmazeutische Markt 2012. Frankfurt a.M: Eigenverlag.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2006). Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Abschlussbericht A04-01A. Version 1.0 https://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf (letzter Zugriff: 26.02.2013).
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2009). Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom. https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a09_02_prasugrel_bei_akutem_koronarsyndrom.1109.html#overview (letzter Zugriff: 10.05.2013).
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2010). Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA. <https://www.iqwig.de/a09-01-dipyridamol-ass-zur-sekundaerpraevention.986.html?tid=1111> (letzter Zugriff: 01.04.2013).
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013). Merkblatt: Medikamente zur langfristigen Behandlung der KHK <http://www.gesundheitsinformation.de/merkblatt-medikamente-zur-langfristige-genbehandlung-der-khk.1056.de.html> (letzter Zugriff: 22.02.2013).
- Janhsen K, Glaeske G (2002). Benzodiazepine – noch immer zu hoch und zu lange dosiert. Sucht 9(2): 5-10.
- Jessen F, Spottke A (2010). Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz. Nervenarzt 81: 815-822.
- Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S (2009). Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. Drugs Aging 26(6): 493-503.
- Kalverdijk LJ, Tobi H, van den Berg PB, Buiscool J, Wagenaar L, Minderaa RB, de Jong-van den Berg LT (2008). Use of antipsychotic drugs among Dutch youths between 1997 and 2005. Psychiatric Services 59(5): 554-560.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators (2008). Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 358(14): 1431-1443.

- KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung (2006). Wirkstoff aktuell. Quetiapin (Seroquel). Ausgabe 05/2006.
- KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung (2007). Wirkstoff aktuell. Pregabalin (Lyrica). Ausgabe 02/2007.
- KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung (2010). Wirkstoff aktuell zum Thema Biologische DMARDs. Stand 07/2010. <http://www.kbv.de/ais/39007.html> (letzter Zugriff: 21.01.2013).
- KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung (2012). Verordnungssteuerung. Pentalong® ist nicht verordnungsfähig. <http://www.kbv.de/gesundheitspolitik/40842.html> (letzter Zugriff: 21.05.2013).
- Kesselheim AS, Mello MM, Studdert DM (2011). Strategies and practices in off-label marketing of pharmaceuticals: a retrospective analysis of whistleblower complaints. *PLoS Medicine* 8(4): e1000431.
- Khalifa N, von Knorring AL (2006). Psychopathology in a Swedish population of school children with tic disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 45(11): 1346-1353.
- King M, Essick C, Bearman P, Ross JS (2013). Medical school gift restriction policies and physician prescribing of newly marketed psychotropic medications: difference-in-differences analysis. *British Medical Journal* 346: f264.
- Koalitionsvertrag der CDU/CSU und FDP (2009), www.cducsu.de/upload/koavertrag05_09.pdf (letzter Zugriff: 14.4.2013).
- Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR (2008). Aspirin „resistance“ and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 336(7637): 195-8.
- Laan RF, Jansen TL, van Riel PL (1999). Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 38(1): 6-12.
- Landessozialgericht Berlin-Brandenburg (2013). Pressesprecher. Potsdam, 28. Februar 2013. Pressemitteilung: Pharmaunternehmen unterliegt im Eilverfahren um Nutzenbewertung von Arzneimitteln. http://www.lsg.berlin.brandenburg.de/sixcms/media.php/4417/pressemitteilung_28022013.pdf (letzter Zugriff: 21.01.2013).
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR (2003). Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326(7404): 1423.

- Leitliniengruppe Hessen & DEGAM (2013). Hausärztliche Leitlinie Multimedikation. Empfehlungen zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten. Konsentierung Version 1.00 vom 16.01.2013. http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/multimedikation_II.pdf (letzter Zugriff: 13.05.2013).
- Leslie DL, Rosenheck R (2012). Off-label use of antipsychotic medications in Medicaid. *American Journal of Managed Care* 18(3): e109-e117.
- 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.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353(12): 1209-23.
- Lièvre M, Cucherat M (2010). Aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease: an update of the APTC meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 24(3): 385-91.
- Ludolph AG, Roessner V, Münchau A, Müller-Vahl K (2012). Tourette syndrome and other tic disorders in childhood, adolescence and adulthood. *Deutsches Ärzteblatt International* 109(48): 821-828.
- Madhusoodanan S, Bogunovic OJ (2004). Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf* 5: 485-493.
- Maree AO, Fitzgerald DJ (2007). Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation* 115(16): 2196-207.
- Meen O, Brosstad F, Khiabani H, Gjertsen E, Lauritsen ME, Pedersen TM, Bjørnsen S, Schjelderup NM, Ameln W, Ng EC, Wettergreen M, Siddique SP, Erikssen G (2008). No case of COX-1-related aspirin resistance found in 289 patients with symptoms of stable CHD remitted for coronary angiography. *Scand J Clin Lab Invest* 68(3): 185-91.
- Müller T (2012). Kausalität unklar. Erhöhte Demenzrate unter Benzodiazepinen. www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/demenz/article/824903/kausalityet-unklar-erhoehte-demenzrate-benzodiazepinen.html (letzter Zugriff: 17.04.2013).
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001). Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

- Nell VP, Machold KP, Eberl G et al. (2004). Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 43(7): 906-914.
- NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence (2009). Rheumatoid Arthritis. The management of rheumatoid arthritis in adults. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79NICEGuideline.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2013).
- Nilsson S et al. (2003). Chest pain and ischaemic heart disease in primary care. *Br J Gen Pract* 53: 378-82.
- Olfson M, Blanco C, Liu SM, Wang S, Correll CU (2012). National Trends in the Office-Based Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Antipsychotics. *Archives of General Psychiatry* 69(12): 1247-1256.
- Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC (2012). Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people *Cochrane Database Syst Rev* 16(5): CD008165.
- Pfaff H, Abholz H, Glaeske G, Icks A, Klinkhammer-Schalke M, Nellessen-Martens G, Neugebauer EAM, Ohmann C, Schrappe M, Selbmann HK, Stemmer R für den Vorstand des Deutschen Netzwerkes Versorgungsforschung (2011a). Stellungnahme: Versorgungsforschung: unverzichtbar bei Allokationsentscheidungen. *Dtsch Med Wochenschr* 136: 2496-2500.
- Pfaff H, Neugebauer EAM, Glaeske G, Schrappe M (2011b). Lehrbuch Versorgungsforschung. Stuttgart: Schattauer.
- Pringsheim T, Lam D, Patten SB (2011). The pharmacoepidemiology of antipsychotic medications for Canadian children and adolescents: 2005-2009. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 21(6): 537-543.
- pro generika (2013). 4, 45 Euro. Zahl des Monats. <http://www.progenerika.de/downloads/10383/ProGenZahldesMonats03.pdf> (letzter Zugriff 23.04.2013).
- Psaty BM et al. (1997). Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 277(9): 739-45.
- Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J (2011). Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 124(7): 621-9.
- Rani F, Murray ML, Byrne PJ, Wong IC (2008). Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics* 121(5): 1002-1009.

- Rani FA, Byrne PJ, Murray ML, Carter P, Wong IC (2009). Paediatric atypical antipsychotic monitoring safety (PAMS) study: pilot study in children and adolescents in secondary- and tertiary-care settings. *Drug Safety* 32(4): 325-333.
- Rebscher H (2013). Innovationsfähigkeit heißt Investitionsfähigkeit. Interview. *Monitor Versorgungsforschung* 2(6): 6-10.
- RKI – Robert Koch-Institut (2011). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie: Gesundheit in Deutschland aktuell 2009. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Berlin: Robert Koch-Institut.
- RKI – Robert Koch-Institut (2012). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie: Gesundheit in Deutschland aktuell 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Robertson MM (2008). The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 2: tentative explanations for differing prevalence figures in GTS, including the possible effects of psychopathology, aetiology, cultural differences, and differing phenotypes. *Journal of Psychosomatic Research* 65(5): 473-486.
- Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, Strand G, Stern JS, Termine C, Hoekstra PJ; ESSTS Guidelines Group (2011). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *European Child & Adolescent Psychiatry* 20(4): 173-196.
- Ruigomez A et al. (2006). Chest pain in general practice: incidence, comorbidity and mortality. *Fam Pract* 23: 167-74.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators (2005). Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 352(12): 1179-89.
- Sachverständigenrat für die Konzentrierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit (2002). Gutachten 2000/2001 – Band I: Zielbildung, Prävention, Nutzerorientierung und Partizipation. Baden-Baden: Nomos.
- Sachverständigenrat für die Konzentrierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit (2002). Gutachten 2000/2001 – Band II: Qualitätsentwicklung in Medizin und Pflege. Baden-Baden: Nomos
- Sachverständigenrat für die Konzentrierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit (2002). Gutachten 2000/2001 – Band III: Über-, Unter- und Fehlversorgung. Nomos: Baden-Baden.

- Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2008). Gutachten 2007. Kooperation und Verantwortung. Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung. – Band I: Zielbildung, Prävention, Nutzerorientierung und Partizipation. Baden-Baden: Nomos.
- Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2008). Gutachten 2007. Kooperation und Verantwortung. Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung. Band II – Qualität und Sicherheit: Angemessenheit und Verantwortlichkeit in der Gesundheitsversorgung. Primärprävention in vulnerablen Gruppen. Baden-Baden: Nomos.
- Sachverständigenrat zur Begutachtung des Gesundheitssystems (2009). Koordination und Integration – Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens, <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/137/1613770.pdf> (Langfassung). (letzter Zugriff: 22.4.2013).
- Schmitz S, Adams R, Walsh CD, Barry M, FitzGerald O (2012). A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis* 71(2): 225-30.
- Schneider H (2011). Gutachten zum Morbi-RSA <http://www.mm.wiwi.uni-due.de/aktuelles/einzelansicht/gutachten-zum-morbi-rsa7875/> (letzter Zugriff: 21.05.2013).
- Schrappé M, Scriba PC (2006). Versorgungsforschung: Innovationstransfer in der Klinischen Forschung. *Z ärztl Fortbild Qual Gesundheitswes* 100: 571-580.
- Schubert I, Lehmkuhl G (2009). Increased antipsychotic prescribing to youths in Germany. *Psychiatric Services* 60(2): 269.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (1998, 2001, 2004, 2007, 2010). *Arzneiverordnungs-Report des jeweiligen Jahres*. Heidelberg: Springer.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2008). *Arzneiverordnungs-Report 2008*. Heidelberg: Springer.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2011). *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2012). *Arzneiverordnungs-Report 2012*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Seida JC, Schouten JR, Boylan K, Newton AS, Mousavi SS, Beath A, Vandermeer B, Dryden DM, Carrey N (2012). Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics* 129(3): e771-e784.
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guideline Network (2006). Management of patients with dementia. SIGN Guideline No. 86. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign86.pdf> (letzter Zugriff: 17.04.2013).

- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong Ghogomu E, Tugwell P (2009). Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD007848.
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Ghogomu ET, Tugwell P (2009). A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ* 181(11): 787-96.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. (2010). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 69(6): 964-975.
- Statistisches Bundesamt (2006). *Statistisches Jahrbuch 2006*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
- Statistisches Bundesamt (2012). *Todesursachenstatistik 2011*. www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html (letzter Zugriff: 22.02. 2013).
- Steinman MA, Maaravi Y, Walter LC, Hammerman-Rozenberg R, Stessman J (2007). Evolution of medication use in Jerusalem elders: Results from the Jerusalem Longitudinal Study. *Drugs Aging* 24(2): 133-45.
- Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ (2009). Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev*. (4): CD001246.
- Symmons DP (2002). Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16(5): 707-722.
- Thews G, Mutschler E, Vaupel P (2007). *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Thürmann PA, Holt S, Nink K, Zawinell A (2012). *Arzneimittelversorgung älterer Patienten*. In: Günster C, Klose J, Schmacke N. *Versorgungs-Report 2012*. Stuttgart: Schattauer-Verlag: 111-130.
- Tsai TJ, Lai KH, Hsu PI, Lin CK, Chan HH, Yu HC, Wang HM, Lin KH, Wang KM, Chang SN, Liu CP, Hsiao SH, Huang HR, Lin CH, Tsay FW (2012). Upper gastrointestinal lesions in patients receiving clopidogrel anti-platelet therapy. *J Formos Med Asso* 111(12): 705-10.

- van den Bussche H, Schäfer I, Koller D, Hansen H, von Leitner EC, Scherer M, Wegscheider K, Glaeske G, Schön G (2012). Multimorbidität in der älteren Bevölkerung – Teil 1: Prävalenz in der vertragsärztlichen Versorgung – Eine Analyse auf der Basis von Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung. *Z Allg Med* 88: 365-371.
- van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K (2012). Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 379: 1712-1720.
- Vandvik PO et al. (2012). Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl): e637S-68S.
- Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud B (2005). Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med* 35(3): 307-15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M (2009). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361(11): 1045-57.
- Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ et al. (2001). Hazardous benzodiazepine Regimens in the Elderly: Effects of Half-Life, Dosage, and Duration on Risk of Hip Fracture. *Am J Psychiatry* 158: 892-898.
- WHO – World Health Organization (2003). The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_919.pdf (letzter Zugriff: 02.04.2012).
- WHO – World Health Organization (2012). ATC/DDD Index 2013. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (letzter Zugriff: 03.05.2013).
- Wiesner G et al. (2002). Vorausberechnungen des Herzinfarktgeschehens in Deutschland. Zur Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz bis zum Jahre 2050. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 45: 438-445.
- Wiesner G, Grimm J, Bittner E (1999a). Schlaganfall: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. Erste Ergebnisse aus dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998. *Gesundheitswesen* 61 (Sonderheft 2): 79-84.

- Wiesner G, Grimm J, Bittner E (1999b). Zum Herzinfarktgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. *Gesundheitswesen* 61 (Sonderheft 2): 72-78.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzylo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators (2007). Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357(20): 2001-15.
- Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA (2009). Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 169(21): 1952-60.
- Yusuf S (2002). From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 89(2A): 18A-25A.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK (2001). Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345(7): 494-502. Erratum in: *N Engl J Med* (2001) 345(20): 1506. & *N Engl J Med* (2001) 345(23): 1716.
- Zink A, Minden K, List SM (2010). Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 49. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LT, Janhsen K, Fegert JM, Gardner JF, Glaeske G, Valluri SC (2008). A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2(1): 26.

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 Arzneimittelanwendungsforschung 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-mittlepidemiologie. Seit April 2004 wissenschaftliche Mitarbeiterin im Zentrum für So-zialpolitik (ZeS) in der Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versor-gungsforschung mit dem Schwerpunkt Arzneimittelversorgungsforschung.

PD Dr. med. Christian J. Bachmann

*1972

Studium der Humanmedizin in Kiel, Marburg und Gießen, Promotion. Facharztweiter-bildung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie in Marburg. Ab 2008 Oberarzt der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psycho-therapie des Kindes- und Jugendalters, Charité - Universitätsmedizin Berlin, dort 2010 Habilitation für das Fach Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie. Seit 2012 Oberarzt an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psycho-therapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH. Aufenthalte als Research Fellow am Institute of Psychiatry, King's College London, und an der London School of Economics and Political Sciences. Forschungsinteressen: Versorgungsforschung, Gesundheitsökonomie, Psychopharmakologie, Störungen des Sozialverhaltens, Autis-mus-Spektrum-Störungen.

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 Sozialpoli-tik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsfor-schung der Universität Bremen.

Michaela Dollhopf

*1985

Von 2007 bis 2011 Bachelor-Studium der Gesundheitswissenschaften (Public Health) an der Universität Bremen mit dem Schwerpunkt „Gesundheitsförderung und Prävention“. Seit 2012 Master-Studium der Gesundheitswissenschaften mit dem Schwerpunkt „Versorgungsforschung“. Seit Februar 2012 studentische Mitarbeiterin im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

Angela Fritsch

*1958

Studium der Geographie an der Universität Bonn (Abschluss: Dipl. Geograph.). Anschließend Ausbildung zur Organisationsprogrammiererin am Control Data Institut in Dortmund (Abschluss: Organisationsprogrammiererin). Danach Anstellung in verschiedenen Softwarehäusern. Seit März 2005 Mitarbeiterin im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

Anna Hinrichs

*1986

Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität Kiel von 2005 bis 2009. Anschließend Pharmaziepraktikum im Bereich Qualitätssicherung der Pharmazeutischen Industrie sowie in einer öffentlichen Apotheke. 2011 Erteilung der Approbation als Apothekerin. Seit Juli 2011 Mitarbeiterin im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen. Nebenberufliche Tätigkeit in einer öffentlichen Apotheke in Bremen.

Dipl. Soz. Friederike Höfel

*1964

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

PD Dr. PH Falk Hoffmann, MPH

*1979

Ausbildung zum Krankenpfleger in Altenburg (Thüringen). Tätigkeit in der Psychiatrie. 2001 bis 2006 Studium Lehramt Pflegewissenschaft mit natur- und gesundheitswissenschaftlicher Vertiefung an der Universität Bremen (Abschluss: Dipl. Berufspädagoge), bis 2007 Studium Öffentliche Gesundheit/Gesundheitswissenschaften (Schwerpunkt: Epidemiologie) an der Universität Bremen. Seit 2005 Mitarbeiter im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen, seit 2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter, 2008 Promotion. 2011 Erlangung der Venia Legendi für das Fach „Epidemiologie und Public Health“.

Tim Jacobs

*1980

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

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.

Dr. med. Guido Schmiemann, MPH

*1970

Studium der Humanmedizin in Göttingen vom 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.

Jana Schulze, MPH

*1984

Bachelor of Nursing mit integrierter Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin von 2004 bis 2008 in Berlin. Von 2008 bis März 2011 Masterstudium der Gesundheitswissenschaften (Public Health) mit dem Schwerpunkt Versorgungsforschung an der Universität Bremen. Seit April 2011 wissenschaftliche Mitarbeiterin im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

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.

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., Schicktanz, 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 Pflegereport 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., Schicktanz, 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: Sauer, K., Kemper, C., 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., Schick Tanz, 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