

# BARMER GEK

## BARMER GEK ARZNEIMITTELREPORT 2015

Gerd Glaeske, Christel Schicktanz



Schriftenreihe zur  
Gesundheitsanalyse  
Band 32



---

Gerd Glaeske  
Christel Schicktanz

mit Beiträgen von Milana Behrend und Stanislava Dicheva

unter Mitarbeit von Claudia Barth, Angela Fritsch, Friederike Höfel,  
Daniela Stahn und Sarah Volz

# **BARMER GEK Arzneimittelreport 2015**

Auswertungsergebnisse der  
BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2013 bis 2014

Juni 2015

# BARMER GEK

---

## 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 32

## BARMER GEK Arzneimittelreport 2015

- Herausgeber: BARMER GEK  
Postfach 110704  
10837 Berlin
- Fachliche Betreuung: BARMER GEK – Medizin und  
Versorgungsforschung (0350)  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
73529 Schwäbisch Gmünd  
[versorgungsforschung@barmer-gek.de](mailto:versorgungsforschung@barmer-gek.de)
- Autoren: Gerd Glaeske, Christel Schick Tanz  
Universität Bremen,  
SOCIUM – Forschungszentrum Ungleichheit und  
Sozialpolitik. Abteilung Soziale Ungleichheit und  
Sozialpolitik: Gesundheit, Pflege und Alter  
[glaeske@uni-bremen.de](mailto:glaeske@uni-bremen.de)
- Verlag: Asgard Verlagsservice GmbH, Schützenstraße 4,  
53721 Siegburg
- ISBN: 978-394-74497-2

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

<b>Vorwort .....</b>	<b>5</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>7</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>9</b>
<b>1      <b>Wirksamkeit und Nutzen – von der Schwierigkeit der Arzneimittelbewertung .....</b></b>	<b>19</b>
<b>2      <b>Ergebnisse der Arzneimittelanalysen .....</b></b>	<b>39</b>
2.1    Methodik .....	39
2.2    Ergebnisse der Arzneimittelanalysen .....	43
2.2.1  Wie verteilen sich die Ausgaben? .....	61
2.2.2  Fazit .....	82
<b>3      <b>Spezielle Analysen zu einzelnen Indikationsgebieten .....</b></b>	<b>85</b>
3.1    Akne .....	85
3.2    Harnwegsinfekte bei Frauen .....	107
3.3    Parenterale Zubereitungen in der Onkologie – Hohe Ausgaben, noch immer wenig Transparenz .....	138
<b>4      <b>Tabellenverzeichnis .....</b></b>	<b>165</b>
<b>5      <b>Abbildungsverzeichnis .....</b></b>	<b>168</b>
<b>6      <b>Anhang .....</b></b>	<b>171</b>
<b>7      <b>Literatur .....</b></b>	<b>194</b>



## Vorwort

Bereits zum 15. Mal legen wir unseren Arzneimittelreport vor. Die Autoren vom SOCIUM (ehemals Zentrum für Sozialpolitik) der Universität Bremen haben diesmal Daten von mehr als acht Millionen Versicherten der BARMER GEK ausgewertet, um wichtige Aspekte der medikamentösen Versorgung in Deutschland zu beleuchten und dazu Stellung zu nehmen.

Bei der Betrachtung der Ausgabenentwicklung von Arzneimitteln bietet der BARMER GEK Report in diesem Jahr eine Innovation. Erstmals werden auch die Arzneimittel analysiert, die der Apotheker in sogenannten parenteralen Lösungen verwendet. Diese Zubereitungen werden dem Patienten meist durch Infusionen in der onkologischen Therapie verabreicht. Auf solche parenteralen Lösungen entfallen mittlerweile fast zehn Prozent des gesamten Arzneimittelumsatzes, mit erheblichen Steigerungsraten. Bislang fokussierten sich Ausgabenanalysen, aus denen Handlungsbedarf abgeleitet wurde, ausschließlich auf Fertigarzneimittel. Dabei dominierten Auswertungen, wie durch den Einsatz generischer Präparate und die Vermeidung sogenannter Me-too-Arzneimittel mehr Wirtschaftlichkeit zu erreichen wäre.

Bei den kostenintensiven Therapien mit patentgeschützten Arzneimitteln werden die Diskussionen, wie sie aktuell bei der neuen Therapie mit Sovaldi® bei der Hepatitis C geführt werden, weiter anhalten. Dieser Diskussionsprozess ist notwendig, um neben der medizinischen und ökonomischen Bewertung vor allem den Patientennutzen in den Fokus zu stellen. Ärztliche Leitlinien unterstützen dabei, die medizinische Evidenz darzustellen. Bei den innovativen Arzneimitteln spielen derzeit vor allem Spezialpräparate wie kostenintensive Antikörper, die in parentalen Lösungen verabreicht werden, eine dominante Rolle.

Das sogenannte Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, kurz AMNOG, mit der damit einhergehenden frühen Nutzenbewertung und möglichen Preisverhandlungen hat sich seit seiner Einführung im Jahr 2011 gut etabliert. Die Innovationszyklen in der onkologischen Therapie in Kombinati-

on mit der sogenannten personalisierten Therapie werden jedoch immer schneller, die Therapien immer spezifischer und die Patientengruppen kleiner. Die Verfahren des AMNOG müssen vor diesem Hintergrund weiterentwickelt werden, um die beabsichtigte Steuerungswirkung zu entfalten. International finden sich Verfahren, die sich diesem Problem stellen. So zum Beispiel in Schottland. Hier hat man bereits im Jahr 2001 eine Schnellbewertung der Arzneimittel entwickelt. Der Prozess dauert gerade mal 18 Wochen.

Mit Einführung des AMNOG werden hier in Deutschland Erstattungsbeträge zwischen den Pharmafirmen und dem GKV-Spitzenverband verhandelt. Diese gelten jedoch erst ab dem 13. Monat der Einführung des Medikaments in den Markt. Der Erstattungsbetrag müsste jedoch rückwirkend ab dem ersten Tag gelten, an dem das Medikament in Deutschland auf den Markt kam. Darüber hinaus wäre eine Schnellbewertung der Medikamente hilfreich, um bei besonders versorgungsrelevanten Arzneimitteln frühzeitig den Zusatznutzen zu bewerten.

Im Sinne der Patientinnen und Patienten plädiert die BARMER GEK zudem dafür, den Bestandsmarkt doch noch aufzurufen. Gerade der Bestandsmarkt ist von großer wirtschaftlicher und versorgungspolitischer Bedeutung. In der frühen Nutzenbewertung stellen Bestandsmarktarzneimittel in der Regel die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Damit sind sie entscheidend für die Preisbildung bei den neuen Arzneimitteln.

Mein Dank gilt in besonderer Weise dem Autorenteam vom SOCIUM der Universität Bremen unter Leitung von Prof. Dr. Gerd Glaeske. Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre und hoffe, dass auch dieser Report der BARMER GEK zu mehr Transparenz und damit letztlich zu einer Verbesserung in der Arzneimittelversorgung beitragen kann.

Berlin, Juni 2015

Dr. med. Christoph Straub  
Vorstandsvorsitzender  
der BARMER GEK

## Danksagung

Der nun vorgelegte Arzneimittelreport erscheint zum fünften Mal in der BARMER GEK Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Diese ursprünglich im Jahr 2001 von der Gmünder ErsatzKasse (GEK) begonnene Buchreihe stellt hiermit ihren 15. Band vor. Analysiert werden die Daten von rund 9 Mio. Menschen, die während des Jahres 2014 bei der BARMER GEK versichert waren.

Die Erstellung dieses Reports durch unsere Arbeitsgruppe in der Abteilung „Soziale Ungleichheit und Sozialpolitik: Gesundheit, Pflege und Alter“ im SOCIUM der Universität Bremen wäre nicht möglich gewesen ohne die Hilfe vieler Kolleginnen: Wir möchten daher Frau Barth, Frau Dicheva, Frau Fritsch, Frau Höfel, Frau Stahn und Frau Volz für ihre Mitarbeit danken. Als externe Expertin hat Frau Milana Behrend einen Beitrag geleistet – 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 Vorstandsvorsitzenden Herrn Dr. med. Christoph Straub und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung Medizin und Versorgungsforschung. 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



## Zusammenfassung

### Wirksamkeit und Nutzen

Der Arzneimittelmarkt ändert sich in den letzten Jahren deutlich: Für viele ökonomisch erfolgreiche chemisch-synthetisierte Arzneimittel läuft der Patentschutz aus, der Generikamarkt wird durch immer neue kostengünstige Nachahmerprodukte erweitert. Demgegenüber wächst der Anteil meist hochpreisiger gentechnologisch entwickelter Medikamente ständig an. Derzeit sind bereits über 100 biotechnologisch hergestellte Arzneimittel auf dem deutschen Markt verfügbar, pro Jahr kommen vier bis fünf neue Biopharmazeutika hinzu. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) hat derzeit Kenntnis über die Erforschung von mehr als 20 Wirkstoffen allein zur Behandlung sehr seltener Krankheiten (*orphan drugs*). Schon jetzt fallen 13 % der Arzneimittelausgaben auf Biopharmazeutika, 2020 werden es 21 % sein (Häussler & Thiede, 2008). Allerdings muss in diesem Zusammenhang kritisch festgestellt werden, dass die Kosten für solche Mittel deutlich schneller wachsen als die Nutznachweise!

Dennoch: Neben den schon vorhandenen effektiven Arzneimitteln zur Behandlung chronischer Erkrankungen erweitern diese gentechnologisch hergestellten Biologicals und deren Nachahmerprodukte, die sog. Biosimilars, die Möglichkeiten, schwere Erkrankungen, die bislang bei Exacerbationen (Verschlechterungen im weitesten Sinne) häufig einen stationären Aufenthalt notwendig machten, auch ambulant behandeln zu können. Sie erhöhen zudem die Überlebenszeit vieler Patienten mit Krebs- oder Autoimmunerkrankungen und schaffen 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.

Das am 1. Januar 2011 in Kraft getretene Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), das nach der Zulassung von Arzneimitteln eine weitere differenzierte Bewertung aus Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung vorsieht, wird daher ohne Zweifel dazu beitragen, die Studienlage für neue Arzneimittel zu verbessern. Erstmals treten Arzneimittel nämlich im Hinblick auf den patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber bisher angebotenen Arzneimitteln im Wettbewerb gegeneinander an, die Preise werden dann bezogen auf den Grad des Zusatznutzens verhandelt. Damit ist in der langen Geschichte der Arzneimittelmarktregulierungen ein Instrument eingeführt worden, mit dem eine Interdependenz zwischen Kosten und Nutzen hergestellt wird und mit dem das Privileg der Hersteller, unwidersprochen einen Preis für ein neues Arzneimittel festsetzen zu können, gebrochen wurde. Die Gleichung lautet nun „value for money and money for value“ und nicht mehr „money just for a new drug“!

Mit anderen Worten: Der Wettbewerb um das Ausmaß des Zusatznutzens und damit um die therapeutische Qualität ist daher ein Schlüssel zum Erfolg des AMNOG geworden, der letztlich den Patientinnen und Patienten zugutekommt. Und da die Begehrlichkeit groß ist, am noch immer gut gefüllten Finanztopf der GKV zu partizipieren, und da der deutsche Pharmamarkt als drittgrößter weltweit noch immer einen Referenzstatus für die Pharmamärkte in anderen Ländern darstellt, können sich Hersteller nur bedingt leisten, auf diesem Markt trotz der eingeführten Barrieren zum GKV-Markt nicht vertreten zu sein. Das „Antriebsmotto“ in der Pharmaindustrie: „Wer nicht forscht, wird abgehängt“ schützt darum auch vor dem gerne beschworenen Schreckgespenst, dass wir in Zukunft mehr und mehr ein Markt würden, der von Innovationen ausgeschlossen wäre. Der gegenteilige Anreiz ist richtig: Wer es in Deutschland unter AMNOG-Bedingungen schafft, dürfte auch in anderen Arzneimittelmärkten mit seinen Arzneimitteln Akzeptanz finden. Es muss aber sichergestellt werden,

dass viele der neuen und differenziert anzuwendender Arzneimittel (z. B. Spezialpräparate, die zur Behandlung in der Onkologie oder bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden) nach der Zulassung unter Studienbedingungen eingesetzt werden (mit Dokumentation und Evaluation) und dass der Frühbewertung nach AMNOG obligatorisch eine Spätbewertung nach drei (bis fünf) Jahren folgt, um den patientenorientierten Zusatznutzen besser und sicherer bestimmen zu können als unmittelbar nach der Zulassung. Auf dieser Basis sollten dann erneut Preisverhandlungen stattfinden, die dann auch Rückwirkungen auf die bisher festgesetzten Preise haben sollten (siehe das Beispiel Tecfidera® im Kapitel 2.2).

Das AMNOG wird daher seinen Einfluss auf die Versorgungsqualität umso mehr erhöhen, je besser der Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen geprüft und monetär bewertet werden kann. Damit wird ein qualitativer Wettbewerb in unserem Gesundheitssystem angestoßen, der den Patientinnen und Patienten nutzt und gleichzeitig vor einer vordergründigen Ökonomisierung schützt. Der Qualitätswettbewerb um den Patientennutzen hat begonnen – und das ist ein erstes und nicht das schlechteste Ergebnis des neueingeführten AMNOG!

## Ergebnisse der Arzneimittelanalysen

Der BARMER GEK Arzneimittelreport 2014 zeigt auch erstmals in einer Ausgabenanalyse der Krankenkassen eine Aufstellung der Ausgaben, die nicht alleine durch die Verordnung von Fertigarzneimitteln zustande kommen, sondern die auch die Ausgaben für parenteral individuelle Zubereitungen berücksichtigt, die in der Onkologie angewendet werden. Bei diesen Ausgaben liegen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern wie Bevacizumab, Trastuzumab oder Rituximab auf den vorderen Rangplätzen der ausgabenstärksten Mittel. Diese Tabelle weist darauf hin, dass die bisher üblichen Tabellen in der GKV die „Ausgabenwirklichkeit“ nur lückenhaft beschreiben und dass es dringend erforderlich ist, auch den Markt der individuell hergestellten Parenteralia im Auge zu behalten, wenn ein realistisches Bild über die Rangfolge der Ausgaben in der Arzneiversorgung gezeichnet werden soll. Individuelle onkologische Zube-

reitungen haben wegen der hohen Preise vor allem der monoklonalen Antikörper einen großen Einfluss auf die Ausgaben von Krankenkassen, sie sollten daher auch konsequent in die Auswertungen der Arzneimittelausgaben einbezogen werden, um auch in diesem Bereich Transparenz herzustellen und einen realistischen Überblick über die Ursachen für Ausgabensteigerungen zu bekommen.

Besondere Aufmerksamkeit wurde im Zusammenhang mit den Ausgaben in diesem Report auf die Verordnung von parenteralen Zubereitungen zur Anwendung bei onkologischen Krankheiten gelegt. Dieser Leistungsbereich ist bisher relativ intransparent geblieben, obwohl die Daten für gezielte Auswertungen vorliegen. Die BARMER GEK hat nun als erste Krankenkasse Analysen darüber vorgelegt, welche Wirkstoffe in welcher Häufigkeit und zu welchen Kosten als individuelle Zubereitungen für Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen angefordert werden. Insgesamt entfallen auf diese individuellen Zubereitungen bei der BARMER GEK 424 Mio. Euro, also rund 10 % der Gesamtausgaben.

Die Ergebnisse der Arzneimittelanalysen, die in diesem Report vorgestellt werden, beziehen sich allerdings auf eine etwas eingeschränkte Datenbasis, die nur die verordneten Fertigarzneimittel berücksichtigt. Danach betrug der Ausgabenanstieg gegenüber dem Vorjahr 2013 5,1 % und führte zu Bruttoausgaben (ohne Berücksichtigung der Rückvergütungen aus Rabattverträgen) von insgesamt 4,43 Mrd. Euro. Besonders ausgabensteigernd wirkten sich neue Arzneimittelbehandlungen für Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose und Hepatitis C aus. Beide Indikationen sind von hohen Preisanstiegen begleitet. Insbesondere die neuen antiviral wirkenden Mittel zur Behandlung der Hepatitis C werden auch im Jahre 2015 zu weiteren Steigerungen der Arzneimittelausgaben führen, der Zusatznutzen gegenüber den bisher eingesetzten Arzneimitteln steht für bestimmte Patientengruppen außer Frage. Es ist zu hoffen, dass weitere Mittel, die in dieser Indikation auf den Markt drängen, zum Preiswettbewerb beitragen werden.

Wenn auch der Generikaanteil bei der BARMER GEK mit rund 80 % der Verordnungen für Versicherte schon relativ hoch ausfällt, so macht doch der Anteil der immer noch verordneten Me-too-Präparate (10 % der Ausgaben, 4 % der Verordnungen) deutlich, dass in diesem Bereich weitere Rationalisierungspotenziale liegen. 200 bis 250 Mio. Euro könnten eingespart werden, wenn solche zumeist teuren Arzneimittel ohne oder nur mit umstrittenem Zusatznutzen durch lang bewährte und in der Zwischenzeit kostengünstige Generika substituiert würden. Auch wenn wegen der Rabattverträge der BARMER GEK mit pharmazeutischen Unternehmen nicht exakt beziffert werden kann, welches Einsparpotenzial mit einer solchen Substitutionsstrategie verbunden ist, so wären dennoch Interventionen sinnvoll, die den Anteil der Me-too-Präparate deutlich reduzierten.

Bezüglich der Gesamtausgaben müssen auch weitere Ausgaben für andere Verordnungsbereiche hinzuaddiert werden, so z. B. die Ausgaben für parenterale Zubereitungen, insbesondere die Rezepturen für die Anwendung im Bereich der Onkologie, daneben auch z. B. Ausgaben für Impfstoffe und für Arzneimittel im Sprechstundenbedarf. Wenn all diese Ausgaben berücksichtigt werden, kommen neben den Ausgaben für die zuordnungsfähigen Fertigarzneimittel in Höhe von 4,43 Mrd. Euro noch 722,4 Mio. Euro für weitere Leistungen im Arzneimittelbereich hinzu. Dass die BARMER GEK in ihren offiziellen Statistiken zu anderen, nämlich niedrigeren Gesamtsummen bei den Arzneimittelausgaben kommt, liegt vor allem an den Rabatten (Rückvergütungen) im Rahmen von Verträgen mit pharmazeutischen Unternehmen. Diese Rabatte betragen bei der BARMER GEK im Jahre 2014 393,2 Mio. Euro und liegen damit mit 45,46 Euro je Versicherten leicht über dem Durchschnitt in der GKV mit 44,73 Euro. Im Übrigen sollte trotz des ökonomischen Anreizes von Rabattverträgen aber darauf geachtet werden, dass vor allem sinnvolle, nützliche und verträgliche Wirkstoffe durch Rabattverträge gefördert werden, die derzeitig erkennbare Dominanz von Schmerzmitteln wie Novaminsulfon (Metamizol) gehört u. E. im Bereich der ambulanten Versorgung nicht in diese Kategorie.

Ein Aspekt rückt mehr und mehr in den Mittelpunkt in der Arzneimittelversorgung, nämlich die Auswirkungen der AMNOG-Bewertungen des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Das Beispiel des MS-Mittels Tecfidera® (Wirkstoff Dimethylfumarat), dem kein Zusatznutzen im AMNOG-Prozess zuerkannt wurde und für das trotzdem erhebliche Ausgaben bei der BARMER GEK anfielen, macht deutlich, dass Informationskampagnen erforderlich sind, um die positiv bewerteten Mittel zu fördern, die negativ beurteilten Arzneimittel aber auch zu begrenzen, auch wenn bei diesem MS-Mittel, wie übrigens auch bei dem MS-Mittel Gilenya® mit dem Wirkstoff Fingolimod, die orale Einnahme als Vorteil gesehen werden kann. Dies ist vor allem dann von besonderer Wichtigkeit, wenn wie im Falle Tecfidera® Hinweise auf gravierende unerwünschte Wirkungen auch durch Hersteller-Rote-Hand-Briefe einen zurückhaltenden Umgang mit diesem Mittel nahelegen. Entsprechende zeitnahe Informationen für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte könnten in solchen Fällen die Therapiesicherheit für die bei der BARMER GEK versicherten MS-Patienten verbessern. Zudem weist dieser Fall darauf hin, dass nach der AMNOG-Frühbewertung eine Spätbewertung nach drei (bis fünf) Jahren sinnvoll wäre. So könnte auch über zusätzliche Informationen aus der Anwendung, die über eine methodisch abgesicherte Versorgungsforschung zusammengetragen werden, ein umfassenderes Bild über Nutzen und Zusatznutzen incl. der Lebensqualität entstehen als es in einer Frühbewertung unmittelbar nach der Zulassung möglich ist. Der AMNOG-Prozess wird immer wieder als lernendes System apostrophiert, an dieser Stelle wäre ein Lernprozess sinnvoll, der den Patientinnen und Patienten zugutekäme.

## Akne

Akne ist bekanntermaßen eine besonders im Jugendalter vorkommende Hauterkrankung. Die Prävalenzen weisen darauf hin, dass Jungen und Männer deutlich häufiger darunter leiden als Mädchen und Frauen (bei

den 14- bis 29-Jährigen (29,9% gegenüber 23,7%)) und dass die Gesamtprävalenz bei 4,2% liegt. In den Daten der BARMER GEK zeigt sich eine administrative codierte Prävalenz der Aknediagnosen von 2,98%, die höchsten Werte bei den Jungen im Alter von 15 bis 20 Jahren liegen bei 10,87%, bei den Mädchen im gleichen Alter bei 16,43%. Dieser Unterschied von behandelter und epidemiologisch gefundener Prävalenz hängt sicherlich damit zusammen, dass insbesondere jugendliche Männer weniger häufig wegen ihrer Hautprobleme eine Ärztin oder einen Arzt aufsuchen als jugendliche Frauen. Hinzu kommt, dass die Akne in unterschiedlichen Schweregraden auftritt und dass nach Schätzungen nur 40% auf die mittelschweren und schweren Formen entfallen, die dann auch ärztlich behandelt werden sollen.

Viele der ausgewählten Arzneimittel, die für die Versicherten der BARMER GEK zur Behandlung der Akne eingesetzt werden, entsprechen nationalen und internationalen Empfehlungen. Es gibt allerdings auch Auffälligkeiten, die auf eine Fehlversorgung hindeuten können:

- Die dritthäufigst eingesetzte Arzneimittelgruppe ist die der topischen Antibiotika, verordnet werden vor allem Mittel mit Erythromycin alleine und in Kombination, Clindamycin und Sulfacetamid. Von 71.175 Verordnungen, die für Jungen und Männer verordnet werden, entfallen 9.767 auf solche topischen Antibiotika (13,7%), bei den Mädchen und Frauen entfallen 10.849 Verordnungen von 162.011 auf diese Gruppe (6,1%). Das Sulfonamid Sulfacetamid sollte im Übrigen gar nicht mehr in der Aknetherapie eingesetzt werden. Nach übereinstimmender Meinung sollten solche Mittel wegen der raschen Resistenzbildung der Akne-verursachenden Propionibakterien nur über kurze Zeit, am besten aber gar nicht mehr angewendet werden. Bevorzugt sollten vielmehr Präparate mit Benzoylperoxid oder Azelainsäure, auch in Kombination dieser Wirkstoffe, verwendet werden.
- Bei Mädchen und Frauen entfällt der größte Verordnungsanteil auf Hormonpräparate, die auch als Kontrazeptiva („Pillen“) angewendet werden oder bei denen als Nebenwirkung auf die Empfängnisverhü-

tung hingewiesen wird. Darunter entfällt der überwiegende Anteil auf „Pillen“ der dritten Generation mit Gestagenen, die mit einem höheren Thromboserisiko belastet sind als Pillen der zweiten Generation. Daher sollten bevorzugt, wenn nicht ganz konkret ein Antiandrogen als Wirkstoff eingesetzt werden soll, Pillen der zweiten Generation mit dem Wirkstoff Levonorgestrel als Aknemittel eingesetzt werden.

- Bei der Anwendung von systemischem Isotretinoin bei Mädchen und Frauen muss auf eine zuverlässige Verhütung geachtet werden, weil dieser Wirkstoff, übrigens auch, wenn er topisch aufgetragen wird, zu Schäden beim Ungeborenen führen kann. Die gleichzeitige Verordnung der „Pille“ ist daher auch jenseits des 20. Lebensjahres im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung möglich, weil sie medizinisch indiziert ist. Gegenüber der Mitverordnungsrate der Pille bei den 15- bis 20-Jährigen von 52,9% fällt diese Rate bei den über 20-Jährigen auf 12% (2013) ab. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Ärztinnen und Ärzte die sonst geltende Beschränkung der Verordnungsfähigkeit für GKV-Patientinnen bis zum vollendeten 20. Lebensjahr auch hier berücksichtigen. Im Sinne einer notwendigen sicheren Verhütung können Kontrazeptiva als Begleitmedikation zu Isotretinoin aber auch jenseits des 20. Lebensjahres eingesetzt werden.

Insgesamt verursacht die Arzneimittelbehandlung der Akne bei der BARMER GEK Kosten von etwa 6,5 Mio. Euro (2,1 Mio. für Jungen und Männer, 4,4 Mio. für Mädchen und Frauen). Diese Hauterkrankung ist aber auch deshalb weniger im Fokus, weil sie vorübergehend alle heranwachsenden Menschen betrifft und als Teil des Erwachsenwerdens angesehen wird. Dass viele Jugendliche und Erwachsene aber ein Leben lang unter den Auswirkungen und Folgen einer nicht ausreichend behandelten Akne, erkennbar an z. T. tiefen Narben, leiden, wird allzu oft übersehen. Jugendliche und Erwachsene sollten daher darauf aufmerksam gemacht werden, dass eine adäquate Therapie der Akne nicht nur die Narben im Gesicht, sondern auch die psychischen Belastungen durch die Akne („Narben auf der Seele“) verringern oder vermeiden kann.

## Harnwegsinfektionen bei Frauen

Harnwegsinfekte (HWI) gehören zu den häufigsten bakteriellen Entzündungen im ambulanten Bereich. Im Jahr 2013 hatten 356.774 versicherte Frauen im Alter ab 12 Jahre mindestens eine HWI, 84.193 eine akute Zystitis und 7.969 eine akute Pyelonephritis. Somit lag die Prävalenz für eine Blasenentzündung etwa bei 1,7% und für eine Nierenbeckenentzündung bei 0,2%. Die Häufigkeit der akuten Zystitis variiert in den Altersgruppen zwischen 1,7% und 3,1%. Frauen ab 70 Jahren scheinen häufiger betroffen zu sein als Frauen zwischen 30 und 59 Jahren. Eine besondere Gruppe stellen die 20- bis 29-Jährigen dar. Bei Ihnen lässt sich eine Prävalenz von 2,7% errechnen, die im Vergleich zu den unter 20-Jährigen etwa 63% höher liegt. Bei der Prävalenz der akuten Pyelonephritis sind keine altersspezifischen Unterschiede zu sehen. Für 2013 betrug sie etwa 0,2 bis 0,3% in allen Altersgruppen. Über 60% der Versicherten mit Diagnose bekam eine Therapie mit Antibiotika. Am häufigsten wurden bei beiden Erkrankungen die Antibiotikaklasse der Fluorchinolone eingesetzt. Diese wurden bei etwa 60% der Pyelonephritiden und bei fast 50% der Zystitiden verordnet. Weiterhin konnten regionale Unterschiede und Verordnungstendenzen gezeigt werden.

Bei den HWI zeigte sich insgesamt ein sehr inhomogenes Bild, diverse Leitlinien und Therapieempfehlungen bieten z. T. widersprüchliche Informationen an. Um eine rationale Antibiotikatherapie zu ermöglichen, werden einheitliche Empfehlungen benötigt, die die aktuelle Resistenzsituation aber auch die Evidenz für die eingesetzten Wirkstoffe berücksichtigen. Nur so können regionale Unterschiede in der Verordnungsprävalenzen und individuell schwer nachvollziehbare Ordnungscharakteristika der behandelnden Ärztinnen und Ärzte vermieden werden. Reserveantibiotika sollten sehr sparsam eingesetzt werden. Insgesamt muss der Stellenwert der antibiotischen Therapie bei HWI insbesondere bei akuter, unkomplizierter Zystitis neu bewertet und kommuniziert werden. Ärzte sind angehalten, auch die Möglichkeit der nicht antibiotischen Behandlung noch stärker zu propagieren.

## Parenterale Zubereitungen in der Onkologie

Die Entwicklung neuer onkologischer Therapien erfordert die kontinuierliche Betreuung des Patienten durch ein multidisziplinäres Team. Dabei steht der Patient mit seinen Informationswünschen und -bedürfnissen stets im Mittelpunkt und sollte durch das Medikationsmanagement genügend Beratung, Sicherheit und Unterstützung für seine Behandlung bekommen. Durch diese umfassende Patientenaufklärung und Betreuung werden Unsicherheiten beseitigt, die Adhärenz gefördert und somit die Therapiesicherheit optimiert.

In Kapitel 2.2 wird in der Tabelle 2.2.5 darauf hingewiesen, dass die individuell hergestellten 417.819 Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und verschiedenen Zytostatika Ausgaben von insgesamt 423,5 Mio. Euro verursachen und damit die Gesamtausgaben in Höhe von 4,43 Mrd. Euro um weitere 10% erhöhen. Diese Ausgaben werden in den Krankenkassen üblicherweise nicht differenziert ausgewertet und dargestellt. In diesem Fall sind jedoch die Daten der BARMER GEK genutzt worden, nicht nur um den Umfang der individuellen Zubereitungen zu analysieren, sondern auch, um Informationen über die eingesetzten Wirkstoffe, über die Indikationen und über die Kosten zu bekommen. Dabei zeigt sich, dass der vorwiegende Anteil von Wirkstoffen, die in der Onkologie eingesetzt werden, nicht als Fertigarzneimittel, sondern in individuellen Zubereitungen zur Anwendung kommt. Es ist wichtig, Transparenz auch in diesem wichtigen Versorgungsbereich zu sichern, um Qualitätsdefizite, über die leider ab und an im Zusammenhang mit betrügerischen Machenschaften von Apotheken berichtet wird, frühzeitig erkennen und abstellen zu können. Gerade onkologische Patienten benötigen eine sichere Behandlung, ob mit parenteralen Zubereitungen oder Fertigarzneimitteln – und die sollte auch ohne Einschränkung gewährleistet werden.

## 1 Wirksamkeit und Nutzen – von der Schwierigkeit der Arzneimittelbewertung

Die Zulassung eines Arzneimittels aufgrund des Nachweises der ‚*efficacy*‘, also der Wirksamkeit unter Studienbedingungen, sagt noch nichts über dessen gesundheitlichen oder ökonomischen (Netto-)Nutzen aus. Vielmehr muss sich das Mittel in der alltäglichen medizinischen Versorgung beweisen und zeigen, dass es bezogen auf klinisch relevante Endpunkte in der Langzeitanwendung bzw. in der Anwendung in nicht mehr selektierten Patientenpopulationen Vorteile gegenüber bereits angebotenen Arzneimitteln oder anderen medizinischen Interventionen hat. Diese Anforderungen werden international üblicherweise mit dem Begriff der ‚*effectiveness*‘ beschrieben, der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen (‚*efficacy*‘ in der real-life-Versorgung). Die Vorteile mit einem neuen Mittel können in der Verbesserung des Therapieergebnisses oder des Risiko-Nutzen-Verhältnisses oder in der Senkung der direkten oder transsektoralen Kosten liegen (vgl. Boesch et al., 2015a). Zwischen ‚*efficacy*‘ und ‚*effectiveness*‘ klafft aber häufig eine ‚Evidenz-Lücke‘ (Glaeske, 2012). Diese Erkenntnis hat im britischen Gesundheitssystem im Jahre 1999 zur Gründung des National Institute for Clinical Excellence (NICE) geführt, aktuell wurde es umbenannt in National Institute for Health and Care Excellence, der abgekürzte Name blieb bestehen. Das NICE unterzieht insbesondere neu angebotene Arzneimittel, aber auch andere neue therapeutische Verfahren, einer Nutzenbewertung, anschließend empfiehlt es bei einer positiven Nutzenbewertung die Finanzierung durch den National Health Service (NHS).

In Deutschland wurde 2004 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gegründet, das ähnliche Aufgaben wie das NICE erfüllen soll. Gesetzliche Grundlage waren seinerzeit die mit dem GKV-Modernisierungsgesetz (GMG) neu ins SGB V eingeführten §§ 139a-c. Träger dieses Institutes ist der damals neu geschaffene Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Die Aufgaben des IQWiG wurden wie folgt beschrieben:

1. Die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren bei ausgewählten Krankheiten,
2. die Erstellung von wissenschaftlichen Ausarbeitungen, Gutachten und Stellungnahmen zu Fragen der Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbrachten Leistungen,
3. die Bewertung evidenzbasierter Leitlinien für die epidemiologisch wichtigsten Krankheiten,
4. die Abgabe von Empfehlungen zu Disease-Management-Programmen,
5. die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln und
6. die Bereitstellung von für alle Bürger verständlichen allgemeinen Informationen zur Qualität und Effizienz in der Gesundheitsversorgung.

Soweit zur Erledigung dieser Aufgaben Forschungsaufträge an externe Sachverständige vergeben werden, müssen diese eventuell bestehende Beziehungen zur Industrie offen legen. Das IQWiG ist an Aufträge aus der Selbstverwaltung oder aus dem Bundesministerium für Gesundheit gebunden. Das Institut kann auch keine Beschlüsse fassen, sondern nur Empfehlungen aussprechen, die vom entsprechenden Entscheidungsgremium, dem G-BA, im Rahmen seiner Aufgaben berücksichtigt werden.

Die geplante und früher schon vom Sachverständigenrat für die Konzentrierte Aktion im Gesundheitswesen geforderte Nutzen-Kosten-Bewertung (SVR, 2002) wurde im Verlauf des Gesetzgebungsprozesses fallengelassen. Stattdessen hatte das Institut nur noch die Aufgabe, den Nutzen von Arzneimitteln zu bewerten. War dies auch ein wichtiger erster Schritt hin zu mehr Transparenz und Qualität bei der Arzneimittelversorgung in der Gesetzlichen Krankenversicherung, sollte die Nutzen-Kosten-Bewertung jedoch auf Dauer nicht außer Acht gelassen werden. Vor dem Hintergrund diskrepanter rechtlicher Kriterien für die Arzneimittelzulassung und

die Aufnahme in den Leistungskatalog ist es von großer Bedeutung für die GKV, ihre Leistungspflicht auf Präparate mit günstigem Nutzen-Kosten-Verhältnis begrenzen zu können. Lange Zeit bestand nämlich auch die Verpflichtung zur Erstattung vieler zugelassener Arzneimittel, deren Wirtschaftlichkeit und therapeutische Wirksamkeit zweifelhaft waren. Dennoch wurden sie angewendet und führten zu hohen Ausgaben.

Wie bereits mehrfach betont, interessiert bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens eines Arzneimittels nicht nur dessen Wirksamkeit unter klinischen Idealbedingungen (*efficacy*), sondern auch – und vielfach sogar primär – unter Alltagsbedingungen vor allem in der ambulanten Versorgung (*effectiveness*). Bei einem neu zugelassenen patentgeschützten Arzneimittel besteht allerdings zunächst keine andere Möglichkeit, als deren therapeutische Wirksamkeit auf der Grundlage der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden klinischen Studien zu bewerten. Da bei der Zulassung und Patenterteilung eines Wirkstoffes aber noch keine validen Informationen über den differenziellen therapeutischen Nutzen dieses Medikamentes unter den Bedingungen in der alltäglichen ärztlichen Praxis vorliegen, wurden bereits früh Vorstellungen darüber entwickelt, wie die Einführung eines Arzneimittels in den GKV-Markt vonstatten gehen sollte. Dabei stand die Versorgungsforschung im Mittelpunkt, die zur Begleitung des Entscheidungsprozesses mit neuen Arzneimitteln nach der Zulassung alle anfallenden relevanten Informationen aus der Patientenversorgung berücksichtigt (Glaeske et al., 2009). Sofern bei einem Arzneimittel, das auf der Grundlage klinischer Studien einen relevanten differenziellen (Mehr-) Nutzen verspricht, Zweifel an dessen Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen existieren, bietet sich für seine uneingeschränkte Erstattung eine zeitlich limitierte Zulassung in der GKV an. Der Hersteller sollte dann die Auflage erhalten, den in klinischen Studien aufgezeigten therapeutischen Nutzen seines Medikamentes innerhalb eines bestimmten Zeitraums auch durch eine begleitende Versorgungsforschung nachzuweisen.

Sofern eine positive Nutzenbewertung nicht oder nur teilweise gelingt, gilt es zunächst, die Gründe für die unterbliebene Wirksamkeit zu evaluieren.

Je nach Ursache kann dies u. a. zu folgenden Konsequenzen führen:

- Schulung der verordnenden Ärzte,
- Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz der Patienten,
- Beschränkung der vollen Erstattung des Arzneimittels auf bestimmte Indikationen oder auch auf die Verschreibung durch bestimmte Arztgruppen bzw. Ärzte,
- Festsetzung einer generellen Erstattungsgrenze sowie die
- Einbeziehung in eine schon existierende Festbetragsgruppe.

Zu den methodischen Anforderungen an Studien zur ‚*efficacy*‘ bzw. ‚*effectiveness*‘ gehören:

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

Die derzeit zur Zulassung vorgeschriebenen *efficacy*-Studien beschreiben die Effekte an der Gruppe von Probanden, die die Präparate exakt wie empfohlen auch tatsächlich eingenommen haben und die im Rahmen eines engen Monitorings durch erfahrene Prüfärzte begleitet werden. Zudem sind diese Probanden durch Ein- und Ausschlusskriterien genau definiert, sie sollen möglichst wenig andere Krankheiten neben der zu behandelnden aufweisen, möglichst keine anderen Arzneimittel einnehmen und möglichst in einem Alter sein, in dem Arzneimittel wegen der intakten Leber- und Nierenfunktion noch gut abgebaut werden können. Um es plakativ auszudrücken: Die Probanden in klinischen Studien sollen

die Effektivität des zu prüfenden Arzneimittels möglichst wenig „stören“ oder beeinflussen. Es geht nämlich in diesen Studien keineswegs im Vordergrund um den Nutzen für Patienten, sondern um den möglichst wenig beeinflussten Wirksamkeitsnachweis für das jeweilige Arzneimittel in der vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Indikation, für die er die Zulassung erreichen möchte.

Daher lassen die Ergebnisse solcher Zulassungsstudien auch nur bedingt Aussagen darüber zu, wie sich der Einsatz des Medikaments in der Praxis auf das Ordnungsverhalten des Arztes und die Adhärenz des Patienten auswirkt. Eine Auswertung mit einer *„intention to treat“*-Analyse bewertet das Arzneimittel unabhängig davon, ob die Probanden das ihnen aufgrund der Randomisierung verordnete Medikament überhaupt regelgerecht einnehmen, und lässt so eine realistischere Aussage über die Effektivität von Arzneimitteln zu, wenn z. B. ausgeprägte unerwünschte Wirkungen zu häufigen Therapieabbrüchen führen (Erektionsstörungen bei Blutdrucksenkern, Blähungen beim Antidiabetikum Acarbose). Eine *„intention to treat“*-Analyse stellt demnach eine notwendige, eine *„number needed to treat“*-Analyse (wie viele Probanden müssen statistisch behandelt werden, damit einer geheilt wird) eine hinreichende Bedingung von *Effectiveness*-Studien dar (vgl. Hollis & Campbell, 1999). Die häufig zur besseren Produktvermarktung durchgeführten *„non inferiority“*- bzw. Äquivalenzstudien erfüllen diese Anforderungen in der Regel nicht. Es ist daher nachvollziehbar, dass es bei den meisten Arzneimitteln zu einem Effektivitätsverlust von den gut kontrollierten Zulassungsstudien in die Patientenversorgung nach der Zulassung kommen kann, weil z. B. Ärztinnen und Ärzte das Mittel bei anderen Patientinnen und Patienten einsetzen (müssen), als dies in den Zulassungsstudien geregelt war, weil im Versorgungssystem möglicherweise Regelungen zu beachten sind, die solche neuen Arzneimittel nur unter bestimmten Bedingungen einsetzen lassen (z. B. Mittel bei ADHS, die erst dann eingesetzt werden dürfen, wenn andere nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht ausreichend gewirkt haben) oder weil die Adhärenz der Patienten nicht in der gleichen Weise überwacht und gefördert werden kann, wie dies in klinischen Zulas-

sungsstudien durch das Monitoring von Prüfarzten sichergestellt wird. Die Gründe für solche Effektivitätsverluste sind aber relevant, um erkennen zu können, welche Informationen oder Interventionen notwendig sind, um der maximalen Effektivität des neuen Arzneimittels möglichst nah zu kommen. Diese Hinweise machen aber auch klar, dass die *effectiveness* nach den derzeitigen Regeln des Arzneimittelgesetzes nicht geprüft wird. Das Arzneimittelgesetz verlangt den Nachweis der Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischen Qualität (*efficacy*), das 5. Sozialgesetzbuch (SGB V) den Nachweis des patientenorientierten Nutzens (§ 35b) und der Wirtschaftlichkeit (§ 12) (*effectiveness*). Daher können Zulassungsstudien letztlich nur eine Approximation an diese Forderungen des SGB V bieten, aber keine unmittelbare Übertragbarkeit der in Zulassungsstudien gefundenen Effektivität. Der wirkliche Patientennutzen lässt sich vor allem durch die Prüfung der *efficacy*, also einer Prüfung der quantitativen und qualitativen Übertragbarkeit der Ergebnisse aus meist randomisiert durchgeführten Zulassungsstudien auf die realen Versorgungsbedingungen zeigen (*effectiveness*) (Campbell et al., 2013). Diese Wissens- und Erkenntnislücke zwischen *efficacy* und *effectiveness* muss daher immer wieder beachtet werden, wenn es um die Bewertung von Arzneimitteln wie im Rahmen der AMNOG-Frühabwertung geht.

Nach der Gründung des IQWiG im Jahre 2004 hat es weitere sieben Jahre gedauert, bis zumindest eine Nutzenbewertung mit Verhandlungen über einen Erstattungsbetrag mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) eingeführt wurde und damit versucht werden sollte, die längst erkannte Lücke zwischen der *efficacy* in Zulassungsstudien und der *effectiveness* im Patientenversorgungsgeschehen zu schließen (§ 35a SGB V). Dabei ging es insbesondere um die Bewertung eines Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, um das Ausmaß des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlic aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens sowie 4 Wochen nach Zulassung neuer Anwen-

dungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben zu enthalten haben:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Wenn diese Prüfungen abgeschlossen wurden, wird zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer entweder über einen am Zusatznutzen orientierten Erstattungsbetrag verhandelt (§ 130b Abs. 1 SGB V) oder es wird entschieden, dass das jeweilige Mittel, da es keine Zusatznutzen aufweist, einer Festbetragsgruppe mit dem entsprechenden Festbetrag unterstellt wird. Nur, wenn sich die Parteien nicht über einen Erstattungsbetrag einigen und auch eine Schiedsstelle (§ 130b Abs. 8 SGB V) keine Einigung über den Erstattungsbetrag herbeiführen kann, kommt es nach § 35b SGB V zu einer „echten“ Kosten-Nutzen-Bewertung, wie dies ursprünglich für alle neuen Arzneimittel vorgesehen war. Hier sollen dann auch Aspekte des Patientennutzens bevorzugt berücksichtigt werden, bei dem es insbesondere um die Verbesserung des Gesundheitszustandes, um eine Verkürzung der Krankheitsdauer, um eine Verlängerung der Lebensdauer, um eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie um eine Verbesserung der Lebensqualität geht. Dabei sollen auch Aspekte der Wirtschaftlichkeit, der Angemessenheit und der Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft angemessen berücksichtigt werden. Im § 35b Abs. 2 SGB V ist auch geregelt, dass der G-BA mit dem pharmazeu-

tischen Unternehmer Versorgungsstudien und die darin zu behandelnden Schwerpunkte vereinbaren kann.

Im Vergleich zu der weiter oben diskutierten *efficacy-effectiveness-Lücke* als Hinweis auf den Unterschied zwischen der „Zulassungswirksamkeit“ und dem „patientenorientierten Versorgungsnutzen“ ist daher nur ansatzweise eine entsprechende Regelung übriggeblieben. Die im AMNOG geregelte Frühbewertung berücksichtigt vornehmlich Daten aus Zulassungsstudien im Vergleich zu einer vom IQWiG vorgeschlagenen und vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Daten über den in §35b SGB V definierten Patientennutzen dürften nur in den wenigsten Fällen unmittelbar nach der Zulassung vorliegen. In diesem Zusammenhang wird auch vielfach Klage darüber geführt, dass bisher kaum adäquate und „belastbare“ Lebensqualitätsstudien vorgelegt werden.

„Echte“ Kosten-Nutzen-Bewertungen werden nur dann durchgeführt, wenn sich die Verhandlungspartner GKV-Spitzenverband und pharmazeutischer Unternehmer auch nach einer Verhandlung mit einer Schiedsstelle nicht einigen. Insofern dürfte sich das AMNOG-Verfahren in den meisten Fällen auf ein Verhandlungsverfahren über einen Erstattungspreis beschränken, der am festgestellten Zusatznutzen orientiert ist.

### Trotz aller positiver Veränderungen: Die Nutzenbewertung nach AMNOG reicht noch nicht!

Warum – bei aller Würdigung der Verbesserung früherer Gegebenheiten, in denen pharmazeutische Unternehmen ihre neuen Arzneimittel ungehindert und ohne Berücksichtigung eines Zusatznutzens mit einem selbst festgelegten Preis auf dem lukrativen GKV-Markt anbieten konnten (mit Ausnahme von Arzneimitteln, die der Negativliste unterstellt sind) – in diesem AMNOG-Verfahren ein zentrales und wissenschaftstheoretisch ableitbares Problem liegt, kann besonders eindrucksvoll am Markt der onkologischen Arzneimittel gezeigt werden. Einige Aspekte dieser Diskussion werden auch im Kapitel 3.3 noch einmal aufgenommen.

Im Indikationsbereich der Onkologie akzeptieren Zulassungsbehörden eine hohe Unsicherheit bezüglich der vorliegenden Evidenz zu onkologischen Arzneimitteln bzw. auch Qualitätsmängel im Studiendesign der eingereichten Studien. Eine Begründung mag darin liegen, dass Zulassungsbehörden im Falle onkologischer Arzneimittel vor dem Dilemma stehen, das Interesse schwerkranker Patienten an einer frühen Marktzulassung neuer Wirkstoffe mit der Verfügbarkeit ausreichender Daten aus klinischen Studien für die Nutzen-Risiko-Bewertung abzuwägen. Aus Sicht der behandelnden Ärztinnen und Ärzte ist aber die Datenlage bzw. die beste verfügbare Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung unbefriedigend, da die vor der Zulassung durchgeführten klinischen Studien der Phase II bzw. III wenig aussagekräftig für die therapeutische Wirksamkeit neuer Arzneimittel unter Alltagsbedingungen sind.

In klinischen Studien zur Evaluation onkologischer Arzneimittel sollten Endpunkte gewählt werden, die dem Therapieziel angepasst sind und die den Patientennutzen widerspiegeln. Meist gilt das Gesamtüberleben als aussagekräftigster Endpunkt, doch in bestimmten klinischen Situationen, z. B. in der Behandlung seltener Krankheiten und bei der Vorbehandlung von Krebserkrankungen, sind die Endpunkte Lebensqualität und die Symptomkontrolle wichtiger als der Endpunkt Überleben. Endpunkte, die den Patientennutzen widerspiegeln, zeigen die Verringerung von Mortalität und Morbiditätsbelastung, Verbesserung der Lebensqualität, Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Zeit ohne Rezidiv. Die oft angewendeten Surrogatparameter (z. B. progressionsfreies Überleben) sind unpräzise, eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben kann in der Regel nicht nachgewiesen werden. Zulassungsbehörden sollten ihre Entscheidungen daher stärker von der Aussagekräftigkeit der in den klinischen Studien gewählten Endpunkte abhängig machen (Glaeske, 2012b).

Zahlreiche industrieunabhängige Analysen – u. a. von Experten, die mehrere Jahre für die Europäische Zulassungsbehörde EMA tätig waren – haben verdeutlicht, dass die Datenlage bzw. die beste verfügbare Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung für neue Wirkstoffe in der Onkologie

häufig unbefriedigend ist. Die vor Zulassung durchgeführten klinischen Studien der Phase-II bzw. -III, in denen die Wirksamkeit unter definierten Bedingungen geprüft wird, sind für den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit neuer Arzneimittel unter Alltagsbedingungen eher wenig aussagekräftig. Gründe hierfür sind u. a. das Design klinischer Studien (z. B. wenn die Vergleichsintervention nicht der gegenwärtigen Standardbehandlung entspricht), zu strenge Einschlusskriterien (z. B. ältere Patienten und/oder Patienten mit Ko-Morbidität werden ausgeschlossen, ebenso Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion), die Auswahl nicht-patientenrelevanter Endpunkte und die meistens auf wenige Wochen bis Monate begrenzten Untersuchungszeiträume mit unzureichender bzw. häufig auch fehlender Angabe zum „*median follow-up*“ (Ludwig, 2009). Klinische Studien werden häufig nach Zwischenanalysen abgebrochen, was oft zu einer Überschätzung der Wirksamkeit und/oder unzureichenden Bewertung der Risiken eines neuen Wirkstoffs führt. In vielen Studien liegen nur Ergebnisse zu Surrogatparametern vor, die keine sichere Aussage zur Verbesserung der Prognose oder zur Lebensqualität erlauben. Eine Studie von van Luijn et al. (2006) zeigte, dass eine evidenzbasierte Bewertung des Zusatznutzens zum Zeitpunkt der Zulassung häufig nicht möglich ist, da in den bei der Zulassung berücksichtigten randomisierten klinischen Studien nur in 6 von 16 klinischen Prüfungen in der Onkologie der neue Wirkstoff mit einer aktiven Kontrollsubstanz verglichen wurde. Wegen der Finanzierung der Zulassungsstudien durch den pharmazeutischen Hersteller, der nach der Zulassung das Produkt vermarktet, entsteht eine klar definierbare Interessenlage eher zugunsten der ökonomischen, als zugunsten der patientenorientierten Ziele. Auch wenn die Vorgaben für die Zulassungsprüfungen durch die Zulassungsbehörden bzw. letztlich durch den Gesetzgeber aufgestellt sind (im Arzneimittelrecht), haben Hersteller ein unübersehbares Interesse an einer positiven und rasch erteilten Zulassungsentscheidung. Auswertungen zeigen, dass industriell finanzierte Untersuchungen oder klinische Studien, bei denen einer oder mehrere der Autoren in einem finanziellen Interessenkonflikt, z. B. wegen einer intensiven Beraterfunktion,

mit einem Hersteller steht, die Ergebnisse häufiger positiv interpretiert werden als in anderen Studien (Lexchin, 2003).

Im Endeffekt bedeuten diese Ergebnisse vor allem für den Bereich der Onkologie, aber auch für neue Spezialpräparate aus den Indikationsbereichen Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, Hepatitis C oder Psoriasis, dass mit ihrer Zulassungsentscheidung hohe Unsicherheiten bezüglich des patientenorientierten Nutzens und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses nach § 35b SGB V verbunden sind. Eine Zulassung ‚unter Unsicherheit‘ sollte deshalb auf eine definierte Subpopulation beschränkt werden, die an enge Diagnosekriterien gebunden und auf bestimmte Zentren beschränkt ist. Wenn die Lizenzhalter weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in anderen Subpopulationen oder auch Indikationen einreichen, kann die Zulassungsgrenze entsprechend erweitert werden.

Die Nutzen-Risiko-Bewertung ist ein Prozess, der nicht mit der Zulassung abgeschlossen ist, sondern den Lebenszyklus des Arzneimittels umspannt. Die Nachmarktkontrolle beschränkt sich momentan noch größtenteils auf spontane Meldungen durch Ärzte. Um eine schnellere Marktzulassung von besonderen Arzneimitteln zu ermöglichen, bedarf es einer begleitenden rigoroseren Nebenwirkungsüberwachung und einer guten Kommunikation zwischen Zulassungsbehörden und der pharmazeutischen Industrie im Nachmarkt. Daten, die der amerikanischen Arzneimittelbehörde, der Food and Drug Administration (FDA), zugeleitet werden, deuten darauf hin, dass biotechnologisch produzierte Arzneimittel zu den Arzneimitteln gehören, die die größte Anzahl von Risikoberichten verursachen, obwohl sie nur einen kleinen Anteil der verschriebenen Arzneimittel ausmachen. So zeigte eine Studie, dass die Anwendung von biologischen Arzneimitteln innerhalb von 10 Jahren nach ihrer Marktzulassung mit einer Wahrscheinlichkeit von 29% eine regulatorische Reaktion der Zulassungsbehörden auslöst (Giezen et al., 2008).

Zusammenfassend weisen im Gegensatz zu Zulassungsstudien versorgungsnahe Studien einige Besonderheiten auf, die in der folgenden Tabelle genannt sind:

**Tabelle 1.1** Kontraste zwischen Zulassungsstudien und versorgungs-  
nahen Studien

Eigenschaften	Zulassungsstudien	Wissenschaftsinitiierte versorgungsnahen Studien
Verantwortlichkeit	Unternehmen	Akademische Institutionen, Studiengruppen
Ziel	Erlangung der Zulassung eines Produkts (Herstellerinteresse)	Klärung einer Kenntnislücke Suche nach „best care“ (öffent- liches Interesse)
Untersuchte Therapiemodalitäten	Nicht-zugelassene Arzneimittel	Zugelassene Arzneimittel, opera- tive Verfahren, Strahlentherapie u.a.m.
Einschlusskriterien	Enger Ausschnitt aus einem Krankheitsbild	Breit gefasste Abdeckung eines Krankheitsbilds, flächendecken- der Anspruch
Auswahl der Prüfzentren	Stark selektiert	Wenig selektiert, da versorgungs- nah
Primäre Rolle der Referenzeinrichtungen	Sicherung der Aussagekraft der Studie	Sicherung der Diagnose- und Behandlungsqualität
Studienbezogenes Qualitätsmanagement	Ressourcenaufwendiges Qualitäts- management für alle Prozesse und Dokumente zur Nachverfolgung des Ursprungs und der Weiter- verarbeitung aller Daten im Detail und zur Sicherheit; Vermeidung aller Punkte, welche die Zulassung gefährden oder verzögern könnten	Ressourcenschonendes und problemorientiertes Qualitäts- management von Prozessen und Dokumenten zur Vermeidung von Fehlschlüssen, Gewährlei- stung von Patientensicherheit und -rechten; Vermeidung aller Punkte, welche die Aussagekraft der Studienpublikation gefährden könnten
Fallpauschalen	Sehr hoch	Sehr gering
Finanzierung	Industrie	Öffentliche Förderer, Versor- gungsanteil durch GKV

Quelle: Löffler & Brosteanu, 2008

## Neue Arzneimittel – schon ein AMNOG-Einfluss erkennbar?

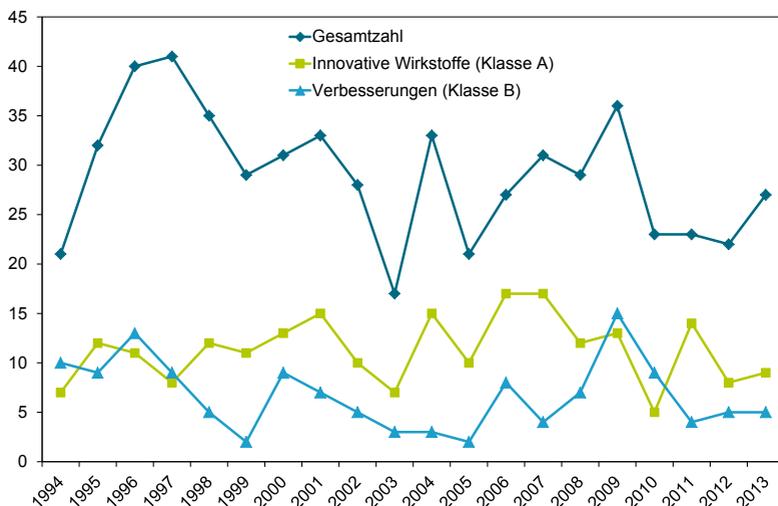
Auch wenn es ohne Zweifel noch zu früh ist, einen dauerhaften Einfluss des AMNOG auf neue Arzneimittel und den zugrunde liegenden Zulassungsstudien konstatieren zu wollen, so machen die Tabelle 1.2 und Abbildung 1.1 über die Anzahl der Neueinführungen von Arzneimitteln in den GKV-Markt doch deutlich, dass sich seit der Einführung des AMNOG im

Jahre 2011 bestimmte charakteristische Ergebnisse der Jahre zuvor verändert haben.

**Tabelle 1.2** 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 %)
2012	22	8	(36,36 %)	5	(22,73 %)
2013	27	9	(33,33 %)	5	(18,52 %)
<b>Gesamt</b>	<b>579</b>	<b>226</b>	<b>(39,03 %)</b>	<b>134</b>	<b>(23,14 %)</b>

Quelle: nach Fricke & Schwabe, 2014, S. 48, eigene Ergänzungen



Quelle: nach Fricke & Schwabe, 2014, S. 48

**Abbildung 1.1** Neu eingeführte Arzneimittel der Jahre 1994 bis 2013

In den Jahren 2009 und 2010 ist ein gewisser „Vorzieheffekt“ zu beobachten, es wurden noch einmal kurz vor der Implementierung des AMNOG im Januar 2011 viele neue Mittel in den Markt gebracht, 2009 immerhin 36, die dritthöchste Anzahl seit 1994. 2010 waren es noch 23 neue Wirkstoffe, von denen allerdings der größte Anteil nur „Verbesserungen“ darstellte und nicht zu den „innovativen Wirkstoffen“ gezählt werden konnte (41,7% gegenüber 36,1% im Jahre 2009 und 39,1% gegenüber 21,7% im Jahre 2010). Ein solch inverses Verhältnis gab es nur dreimal in den 20 Jahren vor 2010. Seit dem Beginn der AMNOG-Prüfungen ist nun der deutlich größere Anteil wieder als innovativ bewertet worden, der kleinere Teil als verbessert. Die pharmazeutischen Unternehmen haben sich offenbar auf die neuen Rahmenbedingungen eingestellt und gehen davon aus, dass sie nur mit belastbaren wissenschaftlichen Daten im AMNOG-Prozess „gewinnen“ können.

Neben den Hinweisen, die gutbegründet für eine Spätbewertung der AMNOG-Arzneimittel sprechen, gibt es weitere Aspekte, die im Zusammen-

hang mit dem AMNOG-Prozess verändert werden sollten: So machte die Antwort der Bundesregierung auf die kleine Anfrage der Fraktion DIE LINKE (Bundestag, 2014) deutlich, dass einige Firmen den AMNOG-Prozess dadurch umgehen, dass sie kein Dossier einreichen und dennoch in den folgenden Preisverhandlungen auf einen Erstattungsbetrag in der Größenordnung der Vergleichstherapie setzen. In diesen Fällen bleibt aber das Ausmaß eines potenziellen Zusatznutzens im Vergleich dazu unklar. Diese Strategie wird mit voller Absicht der pharmazeutischen Unternehmen angewendet und kann u. U. zu problematischen Konsequenzen für die Patientinnen und Patienten führen, wenn das neue Arzneimittel schlechter als die Vergleichstherapien zu bewerten wäre. Diese Bewertung „schlechter als das Mittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ würde jedoch wegen des nicht-durchgeführten AMNOG-Prozesses nicht öffentlich kommuniziert werden müssen, ein möglicher negativer Einfluss auf die Verordnungspraxis der Ärztinnen und Ärzte unterbleibt wegen dieser Umgehungsstrategie. Bis Oktober 2014 waren für zehn Arzneimittel, die seit dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht wurden und die sich einem AMNOG-Verfahren nach § 35a SGB V hätten stellen müssen, keine Unterlagen eingereicht worden. Vier Arzneimittel wurden in eine bestehende Festbetragsgruppe eingruppiert, für zwei Arzneimittel wurde ein Erstattungsbetrag vereinbart, in einem Fall aber 70 % unter dem vom pharmazeutischen Unternehmer geforderten. Bei zwei weiteren war das Verfahren Ende Oktober 2014 noch nicht abgeschlossen, die beiden letzten waren nicht oder nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar. Die Bundesregierung hat zwar darauf hingewiesen, dass sie durch diese Umgehungsstrategien keinen Wettbewerbsnachteil für die Firmen sieht, die sich an das AMNOG-Verfahren halten, ein Nachteil für die mit diesen unvollständig geprüften Mitteln behandelten Patientinnen und Patienten ist allerdings nicht auszuschließen – und dieser Aspekt sollte im Vordergrund stehen.

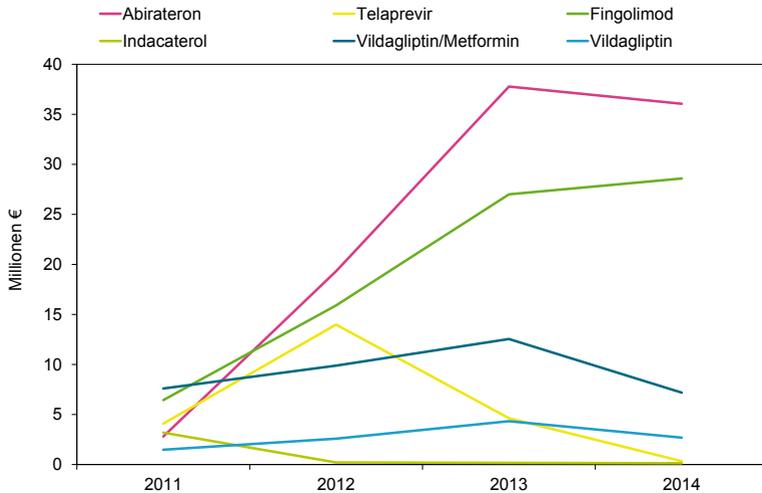
Und ein letzter Aspekt ist von besonderer Wichtigkeit für die „Umsetzung“ der Bewertungsergebnisse aus dem AMNOG-Prozess in die Verordnungsrealität. In einer kürzlich (2015) publizierten Studie wiesen

Wolfgang Greiner und Julian Witte darauf hin, „dass auch Wirkstoffe ohne Zusatznutzen eine rasche Marktentwicklung nehmen können. [...] Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass mit dem AMNOG keine direkte Verordnungssteuerung vergleichbar mit dem § 84 SGB V [Arznei- und Heilmittelvereinbarung; Richtgrößen, d. Verf.] verbunden ist, sondern letztlich mittelbare Steuerungseffekte vom Zusatznutzensignal oder der Ausweisung als Praxisbesonderheit ausgehen sollen.“ (Greiner & Witte, 2015, S. 195) Diese Studie weist auch darauf hin, wie wichtig entsprechende Informationen über das „Abschneiden“ der neuen Arzneimittel im AMNOG-Prozess sind. Die Ergebnisse der G-BA-Bewertung sollten für Ärzte und Patienten dargestellt werden, damit transparent wird, gegen welche zweckmäßige Vergleichstherapie geprüft wurde und welche Patientengruppen einen Zusatznutzen erwarten können. Die Krankenkassen und die Vertragsärztinnen und -ärzte sollten ein Medium entwickeln, das diese Informationen kurz und verständlich zusammenfasst und damit einen Beitrag zu einer rationalen Patientenversorgung leisten kann.

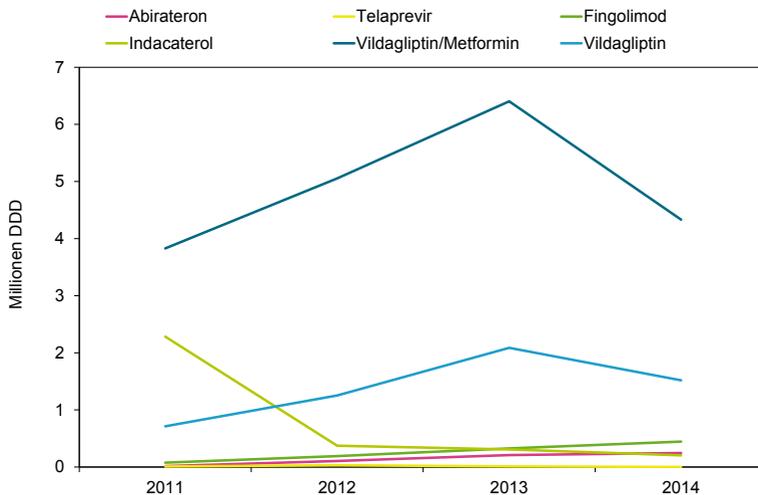
Wie sich die Entwicklung von unterschiedlichen Arzneimitteln im GKV-Verordnungsmarkt darstellt, sollen schließlich die Abbildungen 1.2 und 1.3 zeigen (Schwabe & Paffrath, 2014, S. 158ff). Dabei geht es um den Vergleich von

- einem Mittel mit beträchtlichem Zusatznutzen (Abirateron im Arzneimittel Zytiga®), Linie in pink – **Bewertung März 2012**
- mit einem Mittel mit geringem Zusatznutzen (Indacaterol plus Glycopyrronium im Arzneimittel Ultibro® und Fingolimod im Arzneimittel Gilenya®), Linien in hell- und dunkelgrün – **Bewertung Indacaterol plus Glycopyrronium Mai 2014 und Fingolimod März 2012**
- sowie mit einem Mittel mit nicht belegtem Zusatznutzen wie Vildagliptin (im Arzneimittel Jalvus® bzw. Jalra®) und der Kombination Vildagliptin plus Metformin (wie im Arzneimittel Euceas® bzw. Icandra®), Linien in hell- und dunkelblau – **Bewertung Oktober 2013.**

- Daneben wird Telaprevir (im Arzneimittel Incivo®), ein neues Mittel zur Behandlung der Hepatitis C in seinem Verlauf dargestellt, Linie in gelb – **Bewertung März 2013.**



**Abbildung 1.2** Die Ausgabenentwicklung in Euro von AMNOG-Arzneimitteln mit Blick auf ihre Bewertungen für die BARMER GEK von 2011 bis 2014



**Abbildung 1.3** Die Mengenentwicklung von AMNOG-Arzneimitteln mit Blick auf ihre Bewertungen für die BARMER GEK von 2011 bis 2014

Die Daten bilden die Entwicklungen – je nach Markteintritt – ab dem Jahre 2011 bis zum Jahr 2014 ab, sowohl in Bezug auf die verordneten Mengen als auch in Bezug auf die Ausgaben bei der BARMER GEK.

Mehrere Aspekte sind erkennbar:

- Das Prostatakrebsmittel Abirateron hat sich relativ rasch seit 2012 im Markt etabliert, die Verordnungsmengen wachsen langsam, aber stetig, die Ausgaben liegen 2013 und 2014 relativ ähnlich zwischen 35 und 40 Mio. Euro.
- Trotz der Bewertung „geringer Zusatznutzen“ hat Fingolimod, das zur Behandlung der Multiplen Sklerose angewendet wird (und bei dem allerdings wegen unerwünschter Wirkungen vier ROTE-HAND-Briefe an die Ärzte verschickt werden mussten), kontinuierlich in den Verordnungsmengen und bei den Ausgaben zugelegt. Anders Indacaterol plus Glycopyrronium – sowohl die Verordnungsmengen als auch

die Ausgaben für dieses Mittel zur Anwendung bei COPD sanken deutlich im Laufe der Zeit ab.

- Bei den Antidiabetika Vildagliptin (Galvus® und Jalra®) bzw. Vildagliptin plus Metformin (Eucreas® und Icandra®) war ein ähnlicher Mechanismus zu beobachten. Die Bewertung „nicht belegter Zusatznutzen“ führte zu einem deutlichen Abfall bei den verordneten Mengen und den Ausgaben zulasten der BARMER GEK. Die Konsequenz der Hersteller war schließlich, dass der Vertrieb für diese Mittel in Deutschland am 1.7.2014 eingestellt wurde.
- Und schließlich Telaprevir (Incivo®): Die Ausgaben zulasten der BARMER GEK lagen im Jahr 2012 mit rund 14 Mio. Euro auffällig hoch, sie sanken danach jedoch wieder deutlich ab. Es kamen weitere ähnlich wirkende Mittel auf den Markt, die letztlich besser bewertet wurden. Ein zweites Hepatitis C-Mittel, das Boceprevir (Victrelis®), war ebenfalls im März 2012 mit „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ bewertet worden. Der Verlauf der Ausgaben und der Verordnungsmengen war ganz ähnlich wie bei Telaprevir: Die Verordnungen lagen 2013 und 2014 nach DDD bei 13.608 resp. bei 3.059, die Ausgaben bei 1,9 Mio. Euro resp. 409 Tsd. Euro.

Wenn es auch keine durchgängig einheitlichen Effekte bezüglich des Zusammenhangs der AMNOG-Bewertung und der Marktentwicklung von Arzneimitteln gibt, so scheint doch in einigen Indikationen (z. B. Diabetes oder Asthma) der Einfluss unübersehbar zu sein. Es scheint offenbar auch von den Indikationen abhängig zu sein, ob sich auch weniger gut bewertete Mittel am Markt durchsetzen, das MS-Medikament Fingolimod kann hierfür als Beispiel dienen: Die Möglichkeiten der MS-Behandlung sind immer noch begrenzt, sodass auch weniger gut bewertete Mittel häufig verordnet werden. Aber wahrscheinlich wird der Vorteil einer oralen Applikation gegenüber einer Injektion als besonderer Vorteil angesehen. Sobald positive Bewertungen mit einem Therapiebedarf in einer Indikation zusammenfallen, wie beim Abirateron in der Indikation Prostatakrebs, kann der wirtschaftliche Erfolg eines solchen Mittels nicht erstaunen –

Ärzte versprechen sich davon offensichtlich zu Recht einen Nutzen für viele ihrer Patienten.

Die AMNOG-Bewertungen sollten daher stärker als steuernde Information für Ärztinnen und Ärzte und als erklärende Information für Patienten genutzt werden. Die Vermittlung der vorliegenden Evidenz für die jeweiligen Mittel wäre daher ein wichtiger Schritt in Richtung Therapiequalität und -sicherheit.

## 2 Ergebnisse der Arzneimittelanalysen

### 2.1 Methodik

Die vorliegenden Analysen basieren auf den Leistungsdaten der BARMER GEK aus den Jahren 2013 und 2014. Für die Auswertungen wurden neben den Daten zu Arzneimittelverordnungen u. a. auch Diagnosedaten niedergelassener Ärzte<sup>1)</sup> herangezogen.

Die Arzneiverordnungen als wichtigste Datengrundlage unseres Reports umfassen die in Apotheken zulasten der BARMER GEK abgegebenen Arzneimittel. In den allgemeinen Auswertungen wurden nur die Ausgaben berücksichtigt, die nach dem amtlichen ATC-Code einer Arzneimittelgruppe zugeordnet werden konnten. Des Weiteren musste eine Verordnung eindeutig zu einem Versicherten der BARMER GEK gehören. Darüber hinaus gibt dieser Report einen Überblick über mit einer Sonder-Pharmazentralnummer abgerechnete Arzneimittel sowie weitere Ausgaben, die aus BARMER GEK Statistiken stammen. Die Berechnung der Verordnungen und Ausgaben für parenterale Zubereitungen in der Onkologie erfolgte auf Wirkstoffebene. Jeder Wirkstoff pro Zubereitung wurde als eine Verordnung gezählt, die Ausgaben für den jeweiligen Wirkstoff richteten sich nach dem gesamten Rezepturabrechnungspreis.

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 (DGSM) und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) bilden die Basis für den

---

<sup>1)</sup>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.

Umgang mit diesen Daten und wurden bei der Auswertung berücksichtigt.

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

Für die Arzneimittel-Klassifikation wurde das international anerkannte ATC-System (ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Code) in der vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) geführten amtlichen Fassung für den deutschen Arzneimittelmarkt mit DDD-Angaben (DDD: Defined Daily Dose, Definierte Tagesdosis) verwendet. Für die Interpretation der vorliegenden Auswertungen ist es wichtig, daran zu erinnern, dass dem DDD-Konzept eine Dosierung zu Grunde liegt, die nicht unbedingt der therapeutisch adäquaten Dosierung entspricht, sondern als „technische Größe“ dem internationalen Vergleich von verbrauchten Arzneimittelmengen dient (WHO, 2014; Fricke et al., 2014).

Für die Darstellung verschiedener Marktsegmente wurde ebenfalls auf die WIdO Referenzdatei (Stand 02/2015) zurückgegriffen und entsprechende Variablen über die Pharmazentralnummer mit dem Arzneimittel-datensatz verknüpft.

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

Alle Leistungen und Vorgänge eines Versicherten werden über eine anonymisierte Versichertennummer zusammengeführt. Wenn die versicherte Person den Versichertenstatus wechselt oder aus anderen Gründen eine neue Versichertennummer zugeteilt bekommt, so ändert sich auch die Pseudo-Versichertennummer. Zusätzlich stehen uns Personenkennziffern zur Verfügung, die es ermöglichen, verschiedene Versichertennummern einer Person in anonymisierter Form wieder zusammenzuführen.

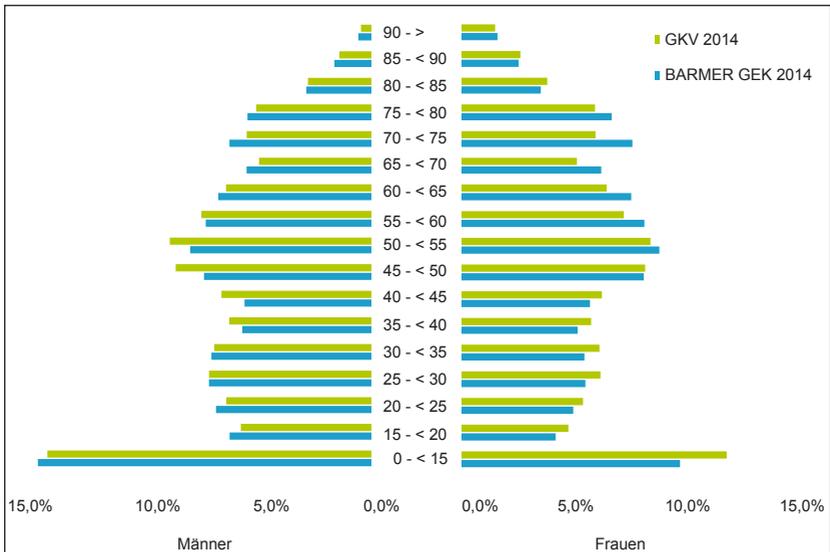
ren, so dass alle Informationen aus den beschriebenen Datensätzen einer Person zugeordnet werden können. Diese Person wird im vorliegenden Text als „Versicherte(r)“ bezeichnet.

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

Um eine externe Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurden zahlreiche Analysen nach Altersgruppen und nach Geschlecht durchgeführt und in einigen besonders gekennzeichneten Auswertungen das Verfahren der direkten Altersstandardisierung angewendet. Die Vergleichbarkeit von standardisierten Werten ist allerdings nur gegeben, wenn in den Auswertungen, mit denen verglichen werden soll, das gleiche Verfahren mit der entsprechenden Referenzpopulation angewendet wurde. Für diesen Report wurde die Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland 2012 (nach Angaben des Statistischen Bundesamtes unter [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) als Referenzpopulation ausgewählt (s. Tab. 9 im Anhang).

Bei der BARMER GEK ist das Geschlechterverhältnis zugunsten der Frauen verschoben und ihr Durchschnittsalter liegt über dem der männlichen Versicherten (s. Tabelle 2.2.1). In unseren Auswertungen gilt als Versicherter der BARMER GEK, wer mindestens einen Tag im untersuchten Jahr versichert war.

Bei Abbildung 2.1.1 wurde die GKV-Statistik KM6 (Stand 18.08.2014) als Referenzpopulation (s. Tab. 2 im Anhang) zur Altersverteilung der BARMER GEK Versicherten ausgewählt (KM6-Statistik Stichtag 01.07.2014). Die GKV-Daten basieren auf Angaben der einzelnen Kassen. Die KM6-Statistik stellt die gesamte GKV-Versichertenpopulation am Stichtag 1. Juli 2014 dar, genau wie die Versichertenpopulation der BARMER GEK.



**Abbildung 2.1.1** Altersverteilung der BARMER GEK Population 2014 (KM6, Stichtag 01.07.2014) im Vergleich zur GKV Population 2014 (KM6, Stand 18.08.2014, Referenzpopulation)

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

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogrammpaket SAS.

## 2.2 Ergebnisse der Arzneimittelanalysen

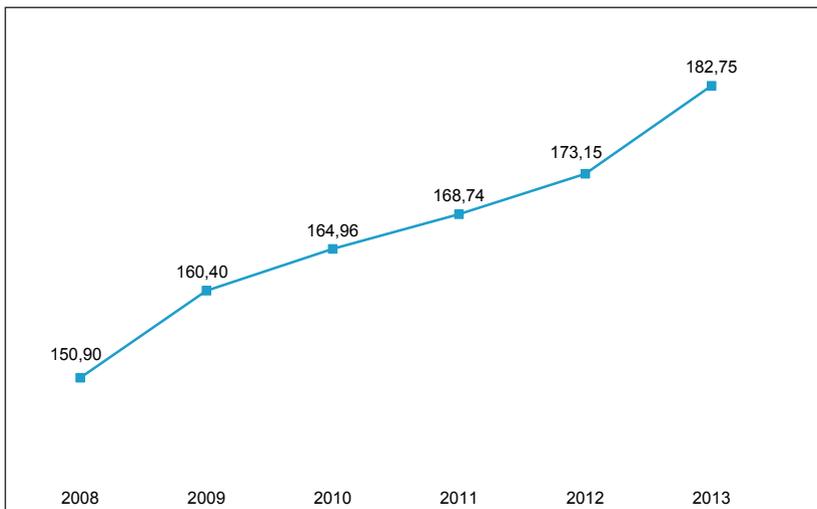
Das Jahr 2014 hat für die gesetzlichen Krankenkassen spürbare Veränderungen bei den Arzneimittelausgaben gebracht. Hochinnovative, patentgeschützte und meist teure Arzneimittel haben zwar keinen festgelegten Preis, pharmazeutische Unternehmen müssen aber der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) einen Rabatt für diese Mittel ohne Festbetrag einräumen. Im Zeitraum vom 1. August 2010 bis 31. Dezember 2013 betrug der Herstellerabschlag 16 %, nachdem er durch das Gesetz zur Änderung krankenkassenrechtlicher und anderer Vorschriften (GKVÄndG) von vorher 6 % angehoben wurde. Diese Erhöhung des Rabatts war als Maßnahme gegen die deutlich gestiegenen Ausgaben im Bereich der patentgeschützten Arzneimittel beschlossen worden, um trotz dieser Ausgabenbelastung die finanzielle Basis der GKV zu sichern.

Ab dem 1. April 2014 wurde nun dieser 16 %ige Herstellerabschlag auf 7 % gesenkt. Ein Preismoratorium, mit dem festgelegt wird, dass sich Herstellerabgabepreise für bereits im Markt befindliche Arzneimittel nicht erhöhen dürfen, wurde bis zum Ende des Jahres 2017 verlängert. Zunächst sollte der Herstellerrabatt sogar auf 6 % gesenkt werden. Da aber im gleichen Zuge die Bestandsmarktprüfung ausgesetzt wurde (die für die Krankenkassen den Vorteil bedeutet hätte, dass auch schon vor 2011 auf dem Markt befindliche, noch patentgeschützte und umsatzstarke, oft aber im Nutzen zweifelhafte Arzneimittel dem AMNOG-Prozess unterzogen werden sollten und damit insbesondere Scheininnovationen (s. Kapitel 1) einer Festbetragsgruppe mit günstigem Preisniveau hätten zugeordnet werden können), wurde der Herstellerabschlag auf 7 % festgeschrieben – 9 % weniger als in den Jahren zuvor. Dass sich dies auf die Arzneimittelausgaben der Kassen niederschlagen würde, war also absehbar.

Für patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel erhalten die Krankenkassen, solange keine eigenen Rabattverträge abgeschlossen wurden, 10 % Rabatt. Allerdings können die Generikahersteller diesen Rabatt umgehen, wenn sie den Preis für die Generika im Vorfeld entsprechend gesenkt

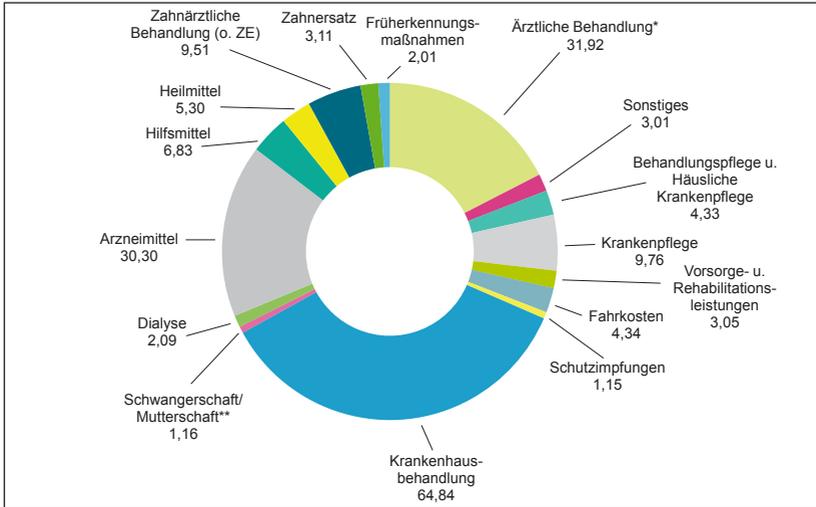
haben. Somit wird den pharmazeutischen Unternehmern ein Anreiz geboten, günstige Preise anzubieten.

Der Herstellerrabatt für Arzneimittel in den Jahren 2010 bis 2013 hatte ohne Zweifel günstige Auswirkungen für die GKV. So ist bei den Gesamtausgaben zwischen 2010 und 2013 ein Anstieg um 10,8 % festzustellen, von 164,96 Mrd. Euro auf 182,75 Mrd. Euro (s. Abbildung 2.2.1), Abbildung 2.2.2 zeigt die Ausgaben bei einzelnen Leistungsbereichen. Bei den Arzneimitteln verringerten sich die Ausgaben im gleichen Zeitraum dagegen um rund 4 %, 2013 lagen sie auf der gleichen Ebene wie 2010, nämlich bei 30,30 Mrd. Euro (2010: 30,33 Mrd. Euro), ein Erfolg, der u. a. auf den besagten gesetzlich verfügbaren Herstellerrabatt zurückzuführen ist (s. Abbildung 2.2.3).



Quelle: nach GKV-Spitzenverband, 2014

**Abbildung 2.2.1** Gesamtausgaben in der GKV 2008 bis 2013 in Mrd. Euro

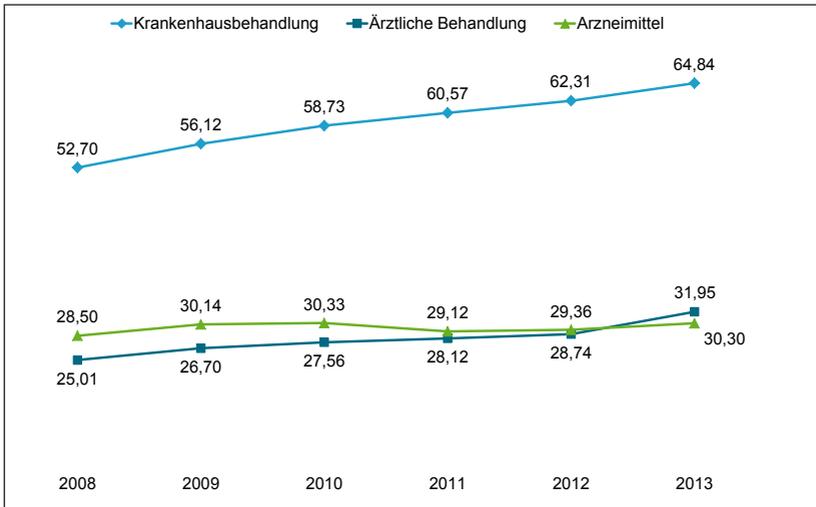


\* Nicht berücksichtigt wurden die gezahlten Beiträge für Früherkennung, Impfungen, ehemals Sonstige Hilfen und Dialyse-Sachkosten

\*\* ohne stationäre Entbindung

Quelle: nach GKV-Spitzenverband, 2014

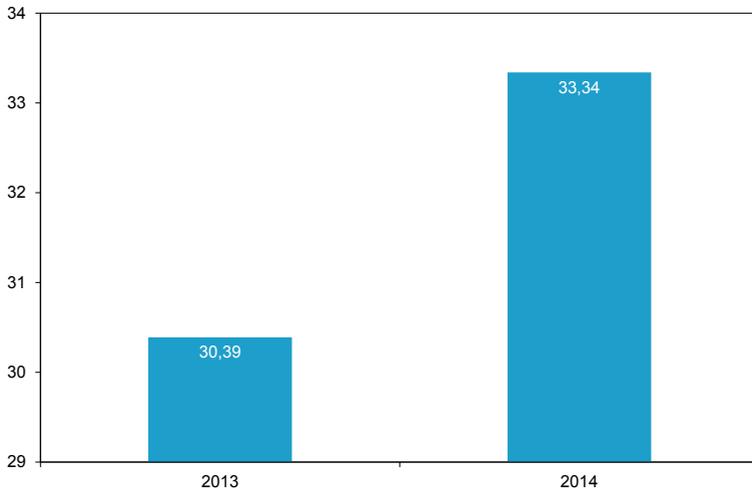
**Abbildung 2.2.2** Ausgaben in Mrd. Euro für die einzelnen Leistungsbe-  
reiche in der GKV 2013



Quelle: nach GKV-Spitzenverband, 2014

**Abbildung 2.2.3** Ausgaben für die Krankenhausbehandlung, für die Ärztliche Behandlung und für die Arzneimittelversorgung in Mrd. Euro

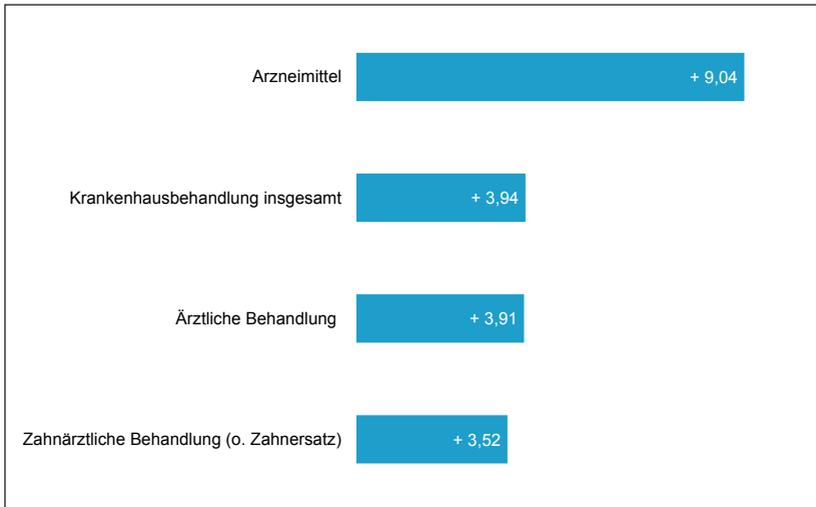
Im Jahre 2014 sind die Ausgaben für Arzneimittel wieder deutlich angestiegen, die Verringerung des Rabatts von 16% auf 7% wirkt sich ebenso aus wie der Verzicht auf die Prüfung teurer Präparate im Bestandsmarkt, die kaum eine Zusatznutzenprüfung, wie sie im AMNOG durchgeführt wird, bestehen dürften (Beispiele s. Tabelle 2.2.8). Hinzu kommt die Neueinführung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hepatitis C, die schon 2014 Ausgaben von rund 500 Mio. Euro in der GKV verursachten.



Quelle: nach GKV-Spitzenverband, 2014

**Abbildung 2.2.4** Ausgaben in Mrd. Euro für Arzneimittel im Jahre 2014 (1. bis 4. Quartal) gegenüber 2013 (1. bis 4. Quartal)

Insgesamt kommt es zu Ausgabensteigerungen für Arzneimittel von rund 9%, der spürbarsten Steigerung aller Leistungsbereiche (s. Abbildungen 2.2.4 und 2.2.5).



Quelle: nach GKV-Spitzenverband, 2014

**Abbildung 2.2.5** Prozentuale Steigerungen der Ausgaben für bestimmte Leistungsbereiche im Vergleich der Jahre 2013 und 2014

Auch bei der BARMER GEK ist u. a. die Verringerung des Hersteller-  
 rabatts Grund für Ausgabensteigerungen. Nach den offiziellen Abrech-  
 nungen der Kontenklasse 43 „Arzneimittel“ hatte die BARMER GEK im  
 Jahre 2014 Arzneimittelausgaben in Höhe von 4,5 Mrd. Euro zu tragen,  
 eine Steigerung gegenüber dem Vorjahr von 9,01 %. Pro Versicherten fie-  
 len somit Ausgaben von 520,21 Euro an. Im vorliegenden Report wurden  
 allerdings ausschließlich die Daten von Fertigarzneimittel-Verordnungen  
 ausgewertet, die Ausgaben hierfür betragen 4,43 Mrd. Euro, 5,1 % mehr  
 als im Vorjahr (s. Tabelle 2.2.1). Pro 100 Versicherte stiegen die Ausga-  
 ben auch dementsprechend an – für die Männer um 5,5 %, für die Frauen  
 um 5 %. Da diese Ergebnisse aber ausschließlich die Fertigarzneimittel  
 betreffen, müssen die Ausgaben für Rezepturen, Importarzneimittel oder  
 andere Arzneimittel (s. Tabelle 2.2.5) noch hinzu gerechnet werden. Da-  
 durch erhöhen sich die Ausgaben insgesamt auf 5,2 Mrd. Euro. Diese

Bruttoausgaben verringern sich allerdings für die BARMER GEK um Rückvergütungen aus den Rabattverträgen in Höhe von 395 Mio. Euro.

**Tabelle 2.2.1** Kennzahlen der Jahre 2013 und 2014 für die BARMER GEK Versicherten

	2013	2014	Änderung in %
Anzahl Versicherte <sup>1)</sup>			
Gesamt	9.130.984	9.124.825	-0,07
Männer	3.846.700	3.867.648	+0,54
Frauen	5.284.284	5.257.177	-0,51
Durchschnittsalter			
Gesamt	45,4	45,6	
Männer	42,2	42,4	
Frauen	47,7	48,0	
Verordnete Packungen			
Gesamt	81.270.059	80.957.744	-0,38
Männer	30.371.766	30.281.938	-0,30
Frauen	50.898.293	50.675.806	-0,44
Verordnete Packungen pro 100 Versicherte			
Gesamt	890	887	-0,32
Männer	790	783	-0,84
Frauen	963	964	+0,08
Arzneimittelausgaben in €			
Gesamt	4.215.501.134	4.430.274.882	+5,09
Männer	1.718.700.165	1.822.512.997	+6,04
Frauen	2.496.800.969	2.607.761.885	+4,44
Arzneimittelausgaben pro 100 Versicherte			
Gesamt	46.167	48.553	+5,17
Männer	44.680	47.122	+5,47
Frauen	47.250	49.604	+4,98

<sup>1)</sup> Gegenüber den offiziellen Versichertenzahlen nach KM6 der BARMER GEK weicht dieser Wert nach oben ab, weil in diese Auswertungen alle Versicherten mit einbezogen werden, die während des Jahres 2014 zumindest einen Tag versichert waren.

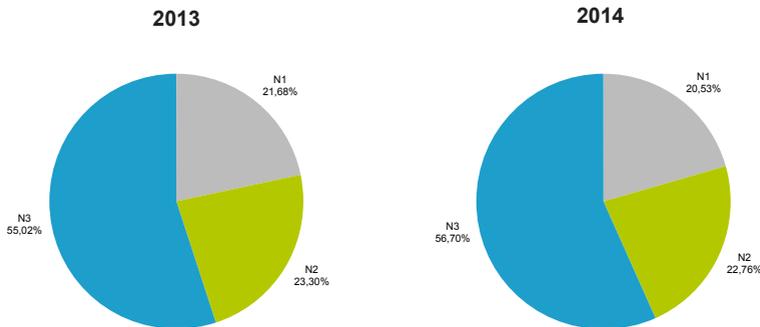
**Tabelle 2.2.1** Fortsetzung

	2013	2014	Änderung in %
Verordnete DDD			
Gesamt	4.877.573.402	4.963.015.215	+ 1,75
Männer	1.924.467.296	1.962.373.569	+ 1,97
Frauen	2.953.106.105	3.000.641.646	+ 1,61
Verordnete DDD pro 100 Versicherte			
Gesamt	53.418	54.390	+ 1,82
Männer	50.029	50.738	+ 1,42
Frauen	55.885	57.077	+ 2,13

Die Gesamtzahl der verordneten Packungen ist im Jahre 2014 leicht gesunken, um 0,4% gegenüber dem Vorjahr 2013, für Männer um 0,8%, bei den Frauen gab es dagegen einen leichten Anstieg (+0,1%). Die verordneten Mengen nach Tagesdosierungen sind allerdings um 1,8% angestiegen (Männer +2%, Frauen +1,6%), ein Hinweis darauf, dass der schon in den Vorjahren zu beobachtende Trend zur Verordnung von Großpackungen anhält (s. auch Tabelle 2.2.2 und die entsprechende Abbildung 2.2.6 sowie die Tab. 3 im Anhang).

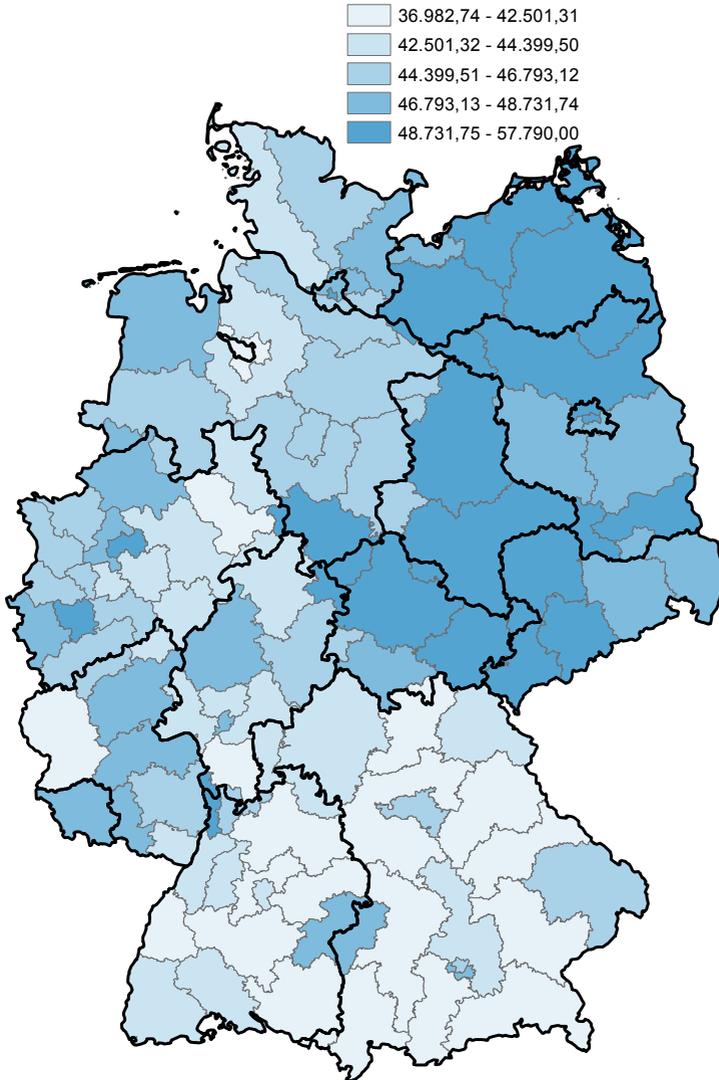
**Tabelle 2.2.2** Anzahl verordneter Packungen nach Normgrößen in den Jahren 2013 und 2014 der BARMER GEK (Anzahl Präparate mit Normgröße 2013: 51.003 und 2014: 50.711)

Packungsgröße	2013	Anteil in %	2014	Anteil in %	Änderung zum Vorjahr in %
N1	16.954.719	21,68	15.956.808	20,53	-5,89
N2	18.224.126	23,30	17.689.262	22,76	-2,93
N3	43.030.355	55,02	44.062.851	56,70	+2,40
Gesamt	78.209.200		77.708.921		-0,64



**Abbildung 2.2.6** Verteilung der verordneten Packungen nach Normgrößen der BARMER GEK in den Jahren 2013 und 2014

Es gibt nicht nur geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Arzneimittelausgaben für die Versicherten der BARMER GEK, sondern auch deutlich regionale Disparitäten, die erkennbar (s. Abbildung 2.2.7) innerhalb der Ländergrenzen und der Grenzen der Kassenärztlichen Vereinigungen auftreten. Die geschlechts- und altersstandardisierten Unterschiede in den Ausgaben für 100 Versicherte liegen für die BARMER GEK regional zwischen 37.000 und 58.000 Euro, immerhin ein Unterschied von 36,2%. Die für die BARMER GEK ausgabenauffälligsten Regionen liegen vor allem in den neuen Bundesländern – Ausnahmen sind Teile von Brandenburg und Sachsen –, aber auch Regionen in Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz und das Saarland fallen durch hohe Arzneimittelausgaben auf. Die Begründungen für solche Unterschiede können vielfältig sein. Sicher ist, dass sie nicht nur in der unterschiedlichen Morbiditätsstruktur der Versicherten begründet sind, sondern auch in den sozialen Strukturen, ärztlichen Ordnungscharakteristika und unterschiedlichen vertraglichen Regelungen der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigungen mit den Vertragsärztinnen und -ärzten, z. B. in Bezug auf die Quotierung von Biosimilars oder die Vereinbarung von Richtgrößen für Me-too-Präparate und Generika.



**Abbildung 2.2.7** Regionale Darstellung der Ausgaben in Euro pro 100 Versicherte im Jahr 2014, standardisiert nach Alter und Geschlecht

In der Tabelle 2.2.3 ist die Verteilung der Arzneimittelverordnungen auf die Gesamtzahl der BARMER GEK Versicherten dargestellt. Danach haben 77,2% aller Versicherten im Jahre 2014 Arzneimittel verordnet bekommen. 71,1% der Männer und 81,8% der Frauen. Die niedrigsten Quoten liegen für alle Versicherte und für die männlichen Versicherten in den Altersstufen 10 bis unter 50 Jahren, für die weiblichen Versicherten bei 20 bis unter 50 Jahren. Dass einem hohen Anteil der weiblichen Versicherten im Alter von 10 bis unter 20 Jahren relativ häufig Arzneimittel verordnet werden, liegt an der Verordnungsmöglichkeit der Kontrazeptiva („Antibabypillen“) für Frauen in diesem Alter, die von vielen als Verhütungsmethode in Anspruch genommen wird.

**Tabelle 2.2.3** Anzahl Versicherte und Anzahl Versicherte mit Arzneimittelverordnungen in 2014 nach Alter und Geschlecht

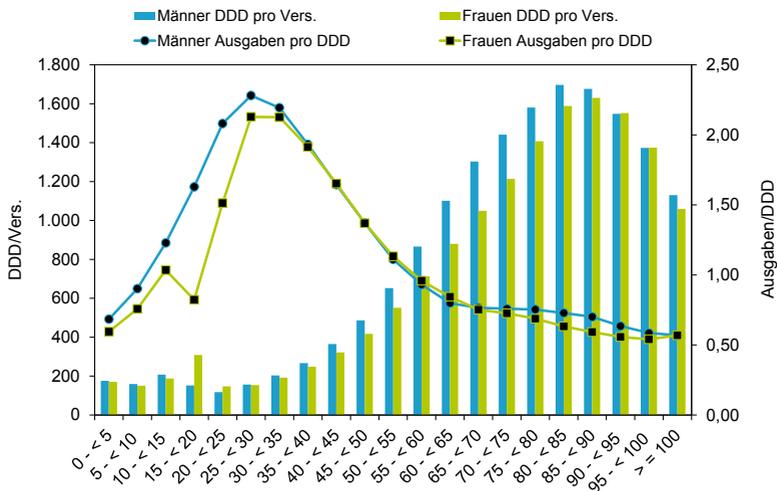
	Alter in Jahren	Anzahl Versicherte	Versicherte mit Arzneimitteln	
Gesamt				
	0 bis unter 10	685.021	579.518	84,60%
	10 bis unter 20	830.424	561.044	67,56%
	20 bis unter 30	1.084.710	657.548	60,62%
	30 bis unter 40	1.039.671	670.485	64,49%
	40 bis unter 50	1.207.472	847.260	70,17%
	50 bis unter 60	1.425.865	1.121.538	78,66%
	60 bis unter 70	1.135.338	988.570	87,07%
	70 bis unter 80	1.132.256	1.058.628	93,50%
	80 bis unter 90	474.354	455.347	95,99%
	90 bis unter 100	106.553	102.488	96,18%
	100 und älter	3.161	2.984	94,40%
	<b>0 bis über 100</b>	<b>9.124.825</b>	<b>7.045.410</b>	<b>77,21%</b>
Männer				
	0 bis unter 10	350.413	297.498	84,90%
	10 bis unter 20	424.894	256.613	60,39%
	20 bis unter 30	524.449	267.998	51,10%
	30 bis unter 40	480.285	270.883	56,40%

**Tabelle 2.2.3** Fortsetzung

	Alter in Jahren	Anzahl Versicherte	Versicherte mit Arzneimitteln	
	40 bis unter 50	491.594	310.722	63,21%
	50 bis unter 60	559.052	410.214	73,38%
	60 bis unter 70	438.003	371.865	84,90%
	70 bis unter 80	413.892	384.612	92,93%
	80 bis unter 90	162.872	156.180	95,89%
	90 bis unter 100	21.777	20.806	95,54%
	100 und älter	417	395	94,72%
	<b>0 bis über 100</b>	<b>3.867.648</b>	<b>2.747.786</b>	<b>71,05%</b>
Frauen				
	0 bis unter 10	334.608	282.020	84,28%
	10 bis unter 20	405.530	304.431	75,07%
	20 bis unter 30	560.261	389.550	69,53%
	30 bis unter 40	559.386	399.602	71,44%
	40 bis unter 50	715.878	536.538	74,95%
	50 bis unter 60	866.813	711.324	82,06%
	60 bis unter 70	697.335	616.705	88,44%
	70 bis unter 80	718.364	674.016	93,83%
	80 bis unter 90	311.482	299.167	96,05%
	90 bis unter 100	84.776	81.682	96,35%
	100 und älter	2.744	2.589	94,35%
	<b>0 bis über 100</b>	<b>5.257.177</b>	<b>4.297.624</b>	<b>81,75%</b>

Diese Verordnungsverteilung spiegelt sich auch in den Verordnungsmengen nach Alter und Geschlecht wider (s. Abbildung 2.2.8 bzw. Tab. 4 im Anhang). Danach zeigt sich, dass in den jüngeren Jahrgängen deutlich weniger Arzneimittelmengen, gemessen in DDD (**D**efined **D**aily **D**oses, also standardisierten Tagesdosierungen), verordnet werden als für ältere Menschen. Fallen z. B. in den mittleren Altersgruppen bis zum Alter von 45 rund 150 bis 400 DDD an, was nichts anderes bedeutet, als dass eine halbe bis eine Dosierung pro Tag über das Jahr verordnet wurde, so steigen die Mengen in den höheren Altersgruppen bis auf rund 1.700

Tagesdosierungen an, also bis zu 5 Dosierungen am Tag. Erwachsene im Alter von über 65 Jahren machen zwar nur etwa ein Viertel (24%) der gesetzlich Versicherten bei den BARMER GEK aus, sie bekommen knapp 60% des Verordnungsvolumens nach den Mengen, berechnet als einzelne Dosierungen. Die Abbildung 2.2.8 zeigt, dass ältere Menschen im Schnitt Präparate mit günstigeren Tagesdurchschnittskosten verordnet bekommen als Versicherte in jüngeren Altersgruppen. Dies hat mit der Behandlung vieler im Alter auftretender chronischer Erkrankungen (z. B. Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Diabetes) durch kostengünstige Generika zu tun und erklärt den Unterschied zwischen den Verordnungs- und Umsatzanteilen.

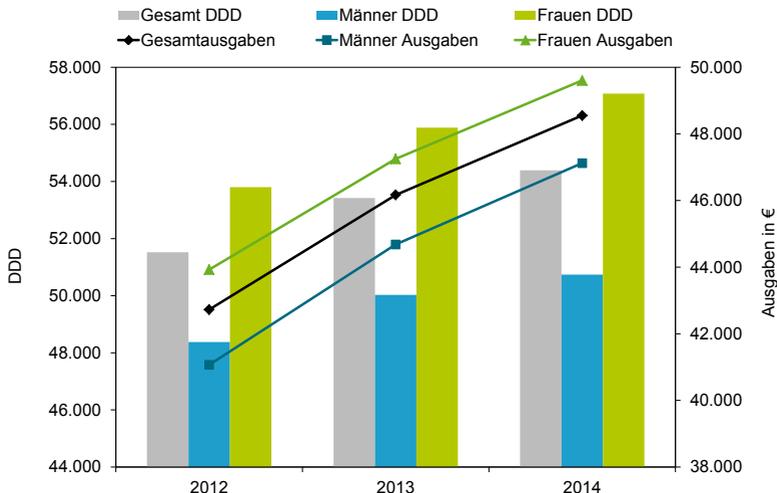


**Abbildung 2.2.8** Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben in Euro pro DDD der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht im Jahr 2014

Vergleicht man diese Verteilung mit ähnlichen Abbildungen aus dem Jahre 2003, so zeigt sich, dass die heute verordneten Mengen der Arzneimittel bei Männern durchschnittlich höher sind als bei Frauen (bei Frauen sind die Mengen im Alter zwischen 15 und 20 erkennbar höher, ein Hinweis

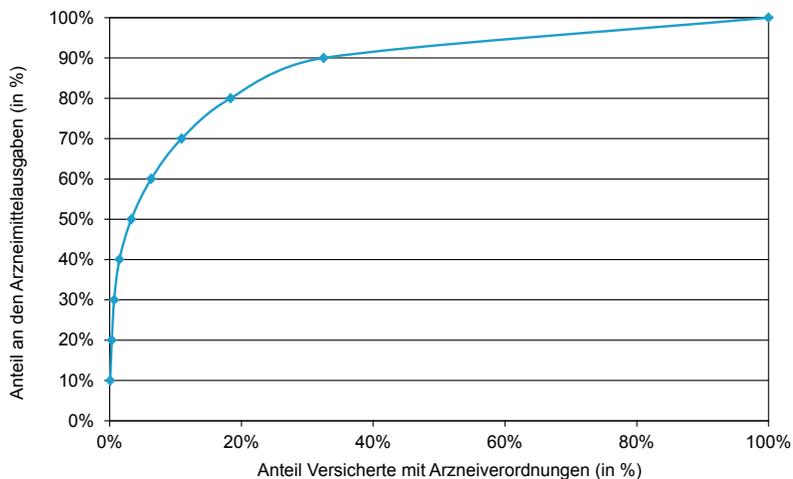
auf die in diesem Alter noch mögliche Verordnung von „Antibabypillen“ zulasten der gesetzlichen Krankenkassen wie der BARMER GEK). Noch vor zehn Jahren fiel diese Relation deutlich zulasten der Frauen aus: Sie bekamen mit 441 Tagesdosierungen im Durchschnitt eine um 50 % höhere Menge an Arzneimitteldosierungen als Männer mit 295 Tagesdosierungen. Die heute zu beobachtenden Veränderungen kommen vor allem dadurch zustande, dass – mit wenigen Ausnahmen – ab dem 01.01.2004 keine Arzneimittel mehr für Erwachsene verordnet werden dürfen, die nicht rezeptpflichtig sind. Dies betraf eine ganze Reihe von Arzneimitteln, die Frauen auffällig häufig verordnet bekamen, wie z. B. Venenpräparate, angeblich durchblutungsfördernde Mittel, pflanzliche Mittel bei Zyklusstörungen oder Beschwerden in den Wechseljahren. Darüber hinaus wirkt sich auch der erwünschte Rückgang von Hormonpräparaten in der Menopause zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden auf die verordneten Mengen aus: Diese Mittel wurden in früheren Jahren für etwa 30 bis 40 % der über 45-jährigen Frauen dauerhaft verordnet – auch zur Prophylaxe einer Osteoporose. Nachdem aber bekannt wurde, dass die dauerhafte Einnahme solcher Hormonpräparate erhebliche Risiken mit sich brachte (höheres Risiko für Brustkrebs, Herzinfarkt oder Schlaganfall), sanken die Verordnungsmengen für diese Medikamente deutlich ab.

Betrachtet man die Entwicklung der Ausgaben bei Männern und Frauen in Bezug auf die verordneten Mengen nach DDD, so zeigen sich seit dem Jahre 2012 in allen Bereichen Steigerungen. Die Abbildung 2.2.9 weist noch einmal auf die günstige Situation im Jahre 2012 hin, in dem die Arzneimittelausgaben auch wegen des seinerzeit geltenden Herstellerrabatts von 16 % geringer ausgefallen waren als im Jahre 2010. Ab dem Jahre 2012 stiegen sie aber wieder an. Das Jahr 2014, das erste mit einem um 9 % erniedrigten Herstellerrabatt, brachte die seit langem höchsten Arzneimittelausgaben in der GKV und auch in der BARMER GEK. Die Mengen und Ausgaben steigen letztlich linear an – eine Entwicklung, die für die kommenden Jahre erhebliche Ausgabenprobleme für die GKV und für die BARMER GEK mit sich bringen kann, wenn dieser Trend nicht erneut durch gesetzliche Interventionen unterbrochen wird.



**Abbildung 2.2.9** Ausgaben und DDD pro 100 Versicherte der BARMER GEK für die Jahre 2011 bis 2013

Die Verteilungskurve für die Inanspruchnahme folgt der Pareto-Verteilung (s. Abbildung 2.2.10): Prozentual können nur wenigen Versicherten hohe Ausgabenanteile in der Arzneimittelversorgung zugeordnet werden, was ohne Zweifel mit dem Alter und der Morbiditätsbelastung zu tun hat. Danach entfallen auf nur 1,5% der Versicherten, die Arzneimittel bekommen, bereits 40% der Gesamtausgaben, auf 11% bereits 70%. Auf etwa ein Drittel der Versicherten mit Arzneimittelverordnungen entfallen 90% der Ausgaben, was umgekehrt heißt, dass zwei Drittel der Versicherten mit Arzneimittelverordnungen mit nur 10% der Gesamtausgaben zu Buche schlagen. Überträgt man dies auf die gesamte Versichertenpopulation, so entfallen auf ein Viertel aller Versicherten 90% der gesamten Ausgaben (s. Tabelle 2.2.4).

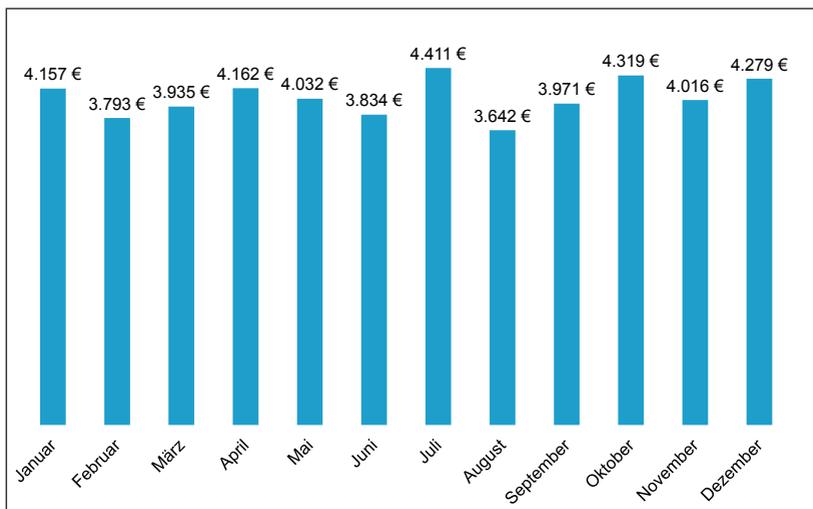


**Abbildung 2.2.10** Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2014

**Tabelle 2.2.4** Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2014

Anteil der Arzneimittelausgaben Gesamt: 4.430.274.881,64€	Anteil Personen mit Arzneimittelausgaben (n=7.043.048)	Anteil Versicherte (n=9.124.825)
10%	0,09% (n=6.190)	0,07%
20%	0,33% (n=22.891)	0,25%
30%	0,68% (n=47.812)	0,52%
40%	1,49% (n=104.686)	1,15%
50%	3,29% (n=231.624)	2,54%
60%	6,31% (n=444.103)	4,86%
70%	10,92% (n=769.450)	8,43%
80%	18,36% (n=1.293.259)	14,16%
90%	32,49% (n=2.287.972)	25,06%
100%	100,00% (n=7.043.048)	77,13%

Ebenso disparat sind übrigens die Ausgaben nach den einzelnen Monaten im Jahr 2014 verteilt (s. Abbildung 2.2.11). Die monatlichen Ausgaben schwanken zwischen 3,6 und 4,4 Mio. Euro. Hohe Ausgaben kommen jeweils zu Beginn der Quartale zustande, aber auch im Dezember als Vorzieheffekt mit Blick auf die anstehenden Feiertage und den Jahreswechsel. Der niedrige Augustwert ist sicherlich durch die Ferienzeit mitbedingt – sowohl für die Patienten als auch für die niedergelassenen Vertragsärztinnen und Vertragsärzte.



**Abbildung 2.2.11** Ausgaben der BARMER GEK pro 100 Versicherte nach Abrechnungsmonaten in Euro im Jahr 2014

Es wurde schon weiter oben darauf hingewiesen, dass die Ausgaben für Arzneimittel als „Fertigpackungen“, wie sie in den Apotheken vorrätig gehalten und auf Basis einer ärztlichen Verordnung abgegeben werden, nicht den ganzen BARMER GEK Arzneimittelmarkt darstellen (s. Daten in der Tabelle 2.2.1). Es gibt weitere Ausgaben, die in die Gesamtsumme für die Arzneimittelversorgung eingerechnet werden müssen, vor allem Rezepturen für unterschiedliche Indikationen (Onkologie, Substitution von

Drogenabhängigen), daneben für homöopathische Arzneimittel, Einzelimporte aus dem Ausland oder auch für Arzneimittel, die aus den üblichen Packungen ausgeeinzelt werden.

Weitere Ausgaben in Höhe von 722 Mio. Euro im Arzneimittelbereich (s. Tabelle 2.2.5) müssen den in Tabelle 2.2.1 genannten Ausgaben hinzugeaddiert werden. Damit hat die BARMER GEK im Jahre 2014 insgesamt rund 5,2 Mrd. Euro Brutto für die Arzneimittelversorgung ausgegeben. Die realen Nettoausgaben liegen wegen der Rückvergütungen aus Rabattverträgen niedriger.

**Tabelle 2.2.5** Weitere Leistungsausgaben im Arzneimittelbereich und abgerechnete Sonder-Pharmazentralnummern bei der BARMER GEK im Jahr 2014

Leistung	Ausgaben in € 2014	Anzahl der Verordnungen 2014
Abgerechnete Sonder-Pharmazentralnummern:		
Individuell hergestellte parenterale Lösungen mit Monoklonalen Antikörpern	245.223.097	89.492
Zytostatika-Zubereitungen	178.279.368	328.327
Individuell hergestellte Rezepturen	43.368.467	975.318
Einzelimport	1.743.334	3.288
Methadon-Zubereitungen	1.491.790	68.656
Verschreibungspfl. Arzneimittel ohne PZN	1.134.865	4.700
Beschaffungskosten	508.011	87.375
Diamorphingestützte Behandlung*	167.930	564
Nicht verschreibungspfl. Arzneimittel ohne PZN	106.055	2.159
Stückelung	67.365	816
Homöopathika ohne PZN	13.531	734
Weitere Ausgaben im Arzneimittelbereich:		
Schutzimpfungen	122.413.369	
Arzneimittel aus Sprechstundenbedarf	127.888.976	
<b>Gesamt</b>	<b>722.406.158</b>	<b>1.561.429</b>

\*zumeist Sammelrezepte (monatlich)

## 2.2.1 Wie verteilen sich die Ausgaben?

Die Marktsegmente der Arzneimittel, die zu den Ausgaben bei der BAR-MER GEK führen, sind in Tabelle 2.2.6 zusammengestellt.

Nicht überraschend ist, dass der größte Packungsanteil der verordneten Mittel auf Generika entfällt, die seit vielen Jahren zu einer Effizienzoptimierung in der Arzneimittelversorgung führen. Im Jahre 2014 machte dieses Segment 75,6% der Packungsmengen aus (2013 waren es 74,7%), der Ausgabenanteil lag bei 34,5% (2013 waren es 35,1%). Bei den Tagesdosierungsmengen werden sogar 80% mit Generikaverordnungen erreicht, 2013 waren es noch 78,7%. Mit diesen Prozentanteilen einher gehen auch die Werte für Arzneimittel in Festbetragsgruppen, da nur wenige Originalpräparate neben den Generika in solche Festbetragsgruppen aufgenommen wurden. So sind z. B. auf Basis eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) seit 2013 die Wirkstoffe Humaninsulin und die Insulinanaloge zur Behandlung der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2) in drei neuen Festbetragsgruppen zusammengefasst. Es wurde je eine Gruppe für schnell wirkende Insuline, intermediär und lang wirkende Insuline sowie für schnell und intermediär wirkende kombinierte Insuline (Mischinsuline) gebildet. Die Festbetragsgruppen ersetzen die zum Teil seit Jahren gültigen Verordnungseinschränkungen für Insulinanaloge sowie die derzeit noch in Kraft befindliche Festbetragsgruppe für Humaninsuline. Ausgenommen von den Festbetragsgruppen sind Insulinpräparate in Durchstechflaschen, die für die Pumpentherapie zugelassen sind. Auch der neue und patentgeschützte Cholesterinsenker Pitavastatin wurde im AMNOG-Verfahren der entsprechenden Festbetragsgruppe zugeordnet, weil kein Zusatznutzen gegenüber den schon verfügbaren Statinen gezeigt werden konnte. Das Mittel mit dem Namen Livazo® wurde dann aber bald vom pharmazeutischen Unternehmen aus dem Handel genommen, weil er sich mit seinem neuen Mittel zu Preisen der Festbetragsgruppe keinen wirtschaftlichen Erfolg versprach.

**Tabelle 2.2.6** Marktsegmente der BARMER GEK im Jahr 2014

	Ausgaben 2014 in €	Anteil in %	Packungen 2014	Anteil in %	verordnete DDD 2014	Anteil in %
Generika (nach WldO)						
nicht generikafähig	2.248.741.047	50,76	9.865.633	12,19	547.960.011	11,04
patentfreies Original (oder Quasi-Original)	653.152.829	14,74	9.889.650	12,22	442.645.097	8,92
Generikum	1.528.381.006	34,50	61.202.461	75,60	3.972.410.107	80,04
Me-too inklusive Spezialpräparate ohne Generika (nach WldO)						
kein Me-too-Präparat	3.989.445.673	90,05	77.758.128	96,05	4.773.663.443	96,18
Me-too-Präparat	440.829.209	9,95	3.199.616	3,95	189.351.772	3,82
Festbetrag (nach WldO)						
kein Festbetrag	2.810.028.746	63,43	17.219.921	21,27	853.411.077	17,20
Festbetrag	1.620.246.135	36,57	63.737.823	78,73	4.109.604.138	82,80
Spezialpräparate (nach WldO)						
kein Spezialpräparat	2.695.738.094	60,85	78.135.280	96,51	4.814.473.753	97,01
Spezialpräparat	1.734.536.787	39,15	2.822.464	3,49	148.541.462	2,99

Insgesamt entfällt auf Generika ein Anteil von 75,6% aller verordneten Packungen zulasten der BARMER GEK. Eine Steigerung dieses Anteils um weitere 10% ist ohne Frage möglich und aus wirtschaftlichen Aspekten anzustreben. Wann immer möglich, sollten Generika als Mittel der Rationalisierung genutzt werden, um einen "headroom for innovation", also einen finanziellen Rahmen für neue und sinnvolle, zumeist aber teure Arzneimittel mit therapeutischen Fortschritt zu schaffen. 10% mehr Generikaverordnungen könnten z. B. zu einem Einsparvolumen im Bereich der Me-too-Produkte von rund 200 bis 250 Mio. Euro führen und damit für die Finanzierung der neuen Präparate zur Behandlung von Hepatitis C-Patienten genutzt werden.

Beim Kapitel Generika muss allerdings angemerkt werden, dass wegen bestehender Rabattverträge an dieser Stelle nur und ausschließlich die offiziell gelisteten Preise für die jeweiligen Arzneimittel zur Basis der Tabellen herangezogen werden können. Da die Rabattverträge nicht öffentlich sind, können die wirklichen Ausgaben- und Einsparverhältnisse in den hier publizierten Tabellen nicht dargestellt werden.

Der absolut größte Ausgabenblock entfällt auf die sog. Spezialpräparate, auf Arzneimittel also, die den gentechnologisch oder biologisch hergestellten Mitteln zuzuordnen sind und z. B. bei Rheumatoider Arthritis, bei Multipler Sklerose, bei Psoriasis, in der Onkologie oder – ganz aktuell – bei Hepatitis C zur Anwendung kommen. Durch lediglich 3,5% der verordneten Packungen kommen 39,2% der Gesamtausgaben zustande, nämlich 1,73 Mrd. Euro. Viele dieser Arzneimittel sind aber eine Bereicherung in der Therapie, sie bieten für viele Patientinnen und Patienten einen therapeutischen Fortschritt.

Ganz anders sieht es mit den sog. Me-too-Präparaten aus, mit Arzneimitteln also, bei denen nicht unbedingt ein Zusatznutzen gegenüber schon lange angebotenen, bewährten und als kostengünstige Generika verfügbaren Wirkstoffen erkennbar oder nachgewiesen ist. Auf diese Gruppe (s. auch Tabelle 2.2.6) entfallen noch immer 441 Mio. Euro an Ausgaben (10% der Gesamtausgaben) und 3,2 Mio. verordnete Packungen (4%). Die Ausgaben und Mengen gehen zwar gegenüber dem Jahr 2013 leicht zurück (2013 betrug die Prozentanteile 10,6%, resp. 4,4%), es ist aber dringend notwendig, die Vertragsärztinnen und Vertragsärzte auf die Problematik der unnötig teuren und im Zusatznutzen umstrittenen Präparate hinzuweisen. Einsparungen von mindestens 200 bis 250 Mio. Euro wären erreichbar, wenn verstärkt generische Alternativen genutzt würden. Insgesamt werden in dieser Gruppe 189 Mio. Tagesdosierungen (DDD) verordnet, der Durchschnittspreis einer DDD beträgt somit 2,33 Euro. Bei den Generika beträgt der Preis für die durchschnittliche DDD 0,38 Euro (16% der DDD-Kosten für Me-too-Präparate). Auch wenn die jeweiligen Generika zur Substitution nicht unbedingt diesen Durchschnittspreis ha-

ben, so ist doch zu vermuten, dass mindestens 50 bis 60 % der Ausgaben eingespart werden könnten, wenn konsequent und so häufig wie möglich auf Generika umgestellt würde.

### Generika noch häufiger einsetzen, nicht aber Novaminsulfon

Die ausgabenstärksten Generika, die für die Versicherten der BARMER GEK im Jahre 2014 verordnet wurden, sind in der Tabelle 2.2.7 aufgelistet. Hier sind vor allem Mittel aus den Indikationsgebieten Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Magen-Darm-Beschwerden, Schilddrüsenprobleme, Diabetes und Schmerzen zu finden. Dass an zweiter Stelle der ausgabenstärksten Generika das Mittel Novaminsulfon steht, besser bekannt als Metamizol (z. B. als Novalgin® im Markt), stimmt allerdings nachdenklich, zumal es auch das verordnungsstärkste Mittel ist (s. Tabelle 2.2.7). Ob diese Verordnungsmengen aus Sicht der Patientensicherheit sinnvoll sind, muss hinterfragt werden. Der genannte Wirkstoff kann nämlich eine Verminderung der weißen Blutkörper (Agranulocytose), Blutbildungsstörungen (aplastische Anämie) oder Allergien bis zum Schock auslösen. Das Mittel sollte daher in der ambulanten Versorgung nur dann angewendet werden, wenn sonst nicht beherrschbare schwere Schmerz- und Fieberzustände behandelt werden müssen – für solche Indikationen gibt es aber sicherlich Alternativen.

**Tabelle 2.2.7** Top 20 der Generika-Präparate der BARMER GEK im Jahr 2014

Rang	Präparate-Kurzname	Ausgaben 2014 in €	Anteil an den Gesamtausgaben in %
1	Pantoprazol dura®	43.829.211	0,99%
2	Novaminsulfon Lichtenstein	29.228.095	0,66%
3	Simvastatin/Simva Aristo®	24.767.694	0,56%
4	Metoprolol/-succ.-1 A Pharma®	24.748.059	0,56%
5	Ramipril-ISIS®	18.135.698	0,41%
6	Tilidin comp STADA®	18.117.610	0,41%
7	Ibuprofen®/-Lysin	17.852.412	0,40%
8	Omeprazol Heumann	17.400.201	0,39%
9	L-Thyroxin Winthrop®	15.469.180	0,35%
10	Amlodipin Dexcel	14.629.315	0,33%
11	Torasemid-1 A Pharma®	14.349.133	0,32%
12	L-Thyroxin Henning®	12.710.906	0,29%
13	Actrapid human	11.833.299	0,27%
14	BisoHEXAL®	10.947.377	0,25%
15	Valsartan HEXAL®	10.650.603	0,24%
16	Candecor® comp.	10.460.988	0,24%
17	Candesartan Heumann	9.469.017	0,21%
18	Privigen®	9.347.701	0,21%
19	Gamunex®	9.234.265	0,21%
20	Fentanyl-1 A Pharma®	8.729.994	0,20%
<b>Gesamt Top 20</b>		<b>331.910.756</b>	<b>7,49%</b>

Weitere Analysen (Hoffmann et al., 2014) haben gezeigt, dass z. B. bei älteren Menschen in Pflegeheimen Metamizol den am häufigsten verordneten Wirkstoff darstellt. Neben seiner guten analgetischen und antipyretischen Wirksamkeit und seinem vergleichsweise geringen Interaktionspotential (in Bezug auf Begleitmedikation und -erkrankungen) wird vermutet, dass der Grund für diesen Trend auch in der bequemen „normalen“ Rezeptpflicht für Metamizol liegt, im Vergleich zu den Mitteln, die auf Betäubungsmittelrezept (z. B. Mittel mit Morphin oder Fentanyl) verordnet werden müssen.

Früher war das Mittel sogar ohne Rezept in den Apotheken zu kaufen. Die Rezeptpflicht für Metamizol besteht seit Ende der 1980er Jahre (Böger & Schmidt, 2013). Sie wurde eingeführt, da sich Meldungen über Agranulozytosen unter Metamizol als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen häuften. Dem breiten Einsatz von Metamizol stehen jedoch nur – wie schon weiter oben erwähnt – eingeschränkte Indikationen gegenüber: Es ist lediglich zugelassen bei starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, bei Koliken, Tumorschmerzen sowie sonstigen akuten oder chronischen starken Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen kontraindiziert sind, sowie bei hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat deshalb noch einmal auf die richtige Indikationsstellung für Metamizol hingewiesen (BfArM, 2009). Da Metamizol nicht nur das am häufigsten verordnete Schmerzmittel, sondern auch der insgesamt am häufigsten im Pflegeheim verschriebene Wirkstoff ist, muss kritisch hinterfragt werden, ob Metamizol vor dem Hintergrund der eingeschränkten Indikationen in vielen Fällen „off label“ angewendet wird. Metamizol sollte nur kurzzeitig eingesetzt werden, zur dauerhaften Therapie starker Schmerzen wird auf Opioide verwiesen (Wulff et al., 2012). Die durch Metamizol dominierte Versorgungspraxis spiegelt daher nicht die aktuellen Empfehlungen wider. Die interdisziplinäre Handlungsempfehlung sieht, ebenso wie die Fachinformation, vor dem Hintergrund des erhöhten Agranulozytose-Risikos bei einer längerfristigen Metamizolgabe eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes vor. Diese Formulierung scheint aber für den klinischen Alltag nur wenig nützlich, da die Häufigkeit möglicher Kontrollen nicht benannt wird und sich die Frage stellt, ob selbst bei (unrealistischer) engmaschiger Blutbildkontrolle Agranulozytosen zuverlässig erkannt werden können. Vielmehr ist in Pflegeheimen eine Sensibilisierung des Pflegepersonals sinnvoll. Im ambulanten Bereich, wo Metamizol bei Älteren ebenfalls häufig verordnet wird (Hoffmann et al., 2014), gibt es leider kaum ähnliche Maßnahmen, die den Verbrauch von Metamizol verringern könnten. In vielen Ländern kommt man ohne Metamizol aus, Opioide alleine oder in Kombination mit Paracetamol werden hier vor allem für ältere Menschen häufiger eingesetzt als bei uns.

## Me-too-Präparate bei der BARMER GEK

In der Tabelle 2.2.6 sind die Ausgaben für Me-too-Präparate mit 440,8 Mio. Euro genannt (10% der Gesamtausgaben), sie machen 4% aller Verordnungen aus. Welche Produkte – angelehnt an eine entsprechende Auflistung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein – bei der BARMER GEK führend sind, zeigt die Tabelle 2.2.8.

**Tabelle 2.2.8** Top 20 der Me-too-Präparate nach KVNo (Stand 15.03.2015) für BARMER GEK Versicherte im Jahr 2014 mit Substitutionswirkstoff

Präparate-Kurzname	Substitutionswirkstoff	Ausgaben 2014 in €	Anteil an den Gesamtausgaben in %
Targin®	z.B. Morphin	23.431.763	0,53%
Inegy®	z.B. Simvastatin	17.901.013	0,40%
Neupro®	z.B. Pramipexol	10.246.672	0,23%
Faslodex®	z.B. Anastrozol	9.287.688	0,21%
Multaq®	z.B. Flecainid	4.410.891	0,10%
Adenuric®	z.B. Allopurinol	4.240.796	0,10%
Rasilez®	z.B. Valsartan	2.850.468	0,06%
Remodulin®	z.B. Iloprost	2.757.991	0,06%
Rasilez HCT®	z.B. Valsartan HCT	1.192.754	0,03%
Zebinix®	z.B. Carbamazepin	821.585	0,02%
Avamys®	z.B. Budesonid	749.953	0,02%
Firmagon®	z.B. Leuprorelin	568.969	0,01%
Sympal®	z.B. Ibuprofen	503.489	0,01%
Urtimed®	z.B. Loratadin	375.450	0,01%
Allegro®	z.B. Sumatriptan	246.418	0,01%
Cholestagel®	z.B. Colestyramin	243.481	0,01%
Starlix®	z.B. Glimepirid	239.520	0,01%
Urorec®	z.B. Tamsulosin	170.374	0,00%
Rupafin®	z.B. Loratadin	169.707	0,00%
Zolim®	z.B. Cetirizin	152.825	0,00%
<b>Gesamt Top 20</b>		<b>80.561.808</b>	<b>1,82%</b>

In dieser Tabelle sind aber einige zulasten der BARMER GEK viel verordnete Mittel, die als Me-too-Produkte klassifiziert werden, noch nicht erwähnt. So ist z. B. das Neuropathieschmerzmittel Lyrica® – es steht in der Rangfolge der ausgabenstärksten Mittel mit Ausgaben von 52,7 Mio. Euro an vierter Stelle (s. Tabelle 2.2.11) – ein Arzneimittel, das z. B. durch das Generikum Lamotrigin Dura substituiert werden kann. Statt 4,38 Euro pro DDD würden nur 0,73 Euro bezahlt werden müssen, also nur ein Sechstel. Alleine bei diesem Produkt könnten auf der Basis der offiziellen Apothekenpreise rund 44 Mio. Euro eingespart werden. Auch das Antidepressivum Cymbalta® wird in dieser Aufstellung nicht genannt, es steht in der BARMER GEK Liste der ausgabenstärksten Mittel mit 30,3 Mio. Euro an Platz 18. Statt der DDD-Kosten von Cymbalta® von 3,03 Euro könnten mit dem Mittel Venlafaxin Hormosan DDD-Kosten von 0,34 Euro erreicht werden, also etwa ein Neuntel der Cymbalta®-Kosten. Für die BARMER GEK könnte dies eine Einsparung von rund 27 Mio. Euro bedeuten (Schwabe & Paffrath, 2014, S. 35). Aber auch in diesem Bereich gilt: Da die Rabattverträge nicht offen liegen, durch die für die BARMER GEK günstige Nettopreise für die jeweiligen Arzneimittel erzielt werden, können letztlich keine realen Zahlen über die Einsparvolumina bestimmt werden. Rabatte für diese Mittel könnten die errechneten Einsparungen sogar übersteigen. Unklar ist auch noch immer der Stellenwert und der Nutzen der neuen oralen Antikoagulanzen (nOAKs) wie Xarelto®. Zu dieser Gruppe gehören auch Pradaxa® und Eliquis®. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft empfiehlt diese neuen Mittel vor allem für Patientinnen und Patienten, bei denen die Einstellung mit bewährten Mitteln wie Phenprocoumon (z. B. in Marcumar®) schwierig ist oder bei denen solche Mittel aus anderen Gründen nicht angewendet werden können. Dazu kann auch die Gefahr von Interaktionen gehören, die z. B. mit Marcumar® häufig auftreten können. Etwa 375 Arzneimittel weisen Interaktionen mit Marcumar® auf, darunter vielgebrauchte wie nichtsteroidale Antirheumatika, bestimmte Antibiotika, säureblockierende Mittel, Schilddrüsenhormone usw., wovon 50 % als schwerwiegend klassifiziert werden (Isstas, 2011). Die Diskussion darüber, ob die neuen Mittel zu weniger

Blutungen als die bewährten und schon lange genutzten Präparate führen, ist noch immer nicht abgeschlossen. Die Hersteller der nOAKs sehen dieses Problem in der Zwischenzeit aber auch als gravierend an und bereiten die Zulassung von „Gegenmitteln“ vor, um evtl. vorkommende lebensbedrohliche Blutungen rasch stoppen zu können.

### Spezialpräparate nun auch zur Behandlung von Hepatitis C

Die sog. Spezialpräparate weisen die höchsten DDD-Durchschnittskosten aus – die Verordnungsmengen von 3% der Tagesdosierungen führen zu Ausgaben von 1,73 Mrd. Euro. Die durchschnittlichen Kosten für eine Tagesdosierung liegen somit bei rund 11,68 Euro. Für viele der Mittel liegen die Kosten für eine DDD aber deutlich über 100 Euro. Mit vielen dieser Mittel ist eine Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten für bestimmte Patientinnen und Patienten mit schweren und belastenden Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Multiple Sklerose und vor allem mit onkologischen Erkrankungen denkbar, viele bieten ohne Frage einen therapeutischen Fortschritt an. Neu in der Auflistung ist das Hepatitis C-Mittel Sovaldi<sup>®</sup>, das wegen seiner extrem hohen Kosten 2014 in die Schlagzeilen geriet („Die 700 Euro Pille“). In kaum einem anderen Indikationsbereich sind in den letzten Monaten so viele neue Arzneimittel angeboten worden wie in dem zur Behandlung der Hepatitis C. Nachdem über Jahre die Standardtherapie aus einer Kombination von pegyliertem Interferon (IFN) und Ribavirin (RBV) bestand, standen ab dem Jahr 2011 die beiden Proteaseinhibitoren Boceprevir (Victrelis<sup>®</sup>) und Telaprevir (Invico<sup>®</sup>) für eine Kombination mit IFN und RBV bei der Behandlung des Genotyps 1 zur Verfügung. 2014 erweiterte nun der Nukleotidpolymeraseinhibitor Sofosbuvir (Sovaldi<sup>®</sup>) die therapeutischen Optionen zur Behandlung von bisher nicht vorbehandelten Patienten mit Hepatitis C. In der Zwischenzeit sind weitere Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C zugelassen worden, im Dezember 2014 z. B. auch die Kombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir (Harvoni<sup>®</sup>). Dieses Mittel ist zur Behandlung des in Deutschland überwiegend vorkommenden Genotyps 1 und des deutlich seltener vorkommenden Genotyps 4 indiziert. Mit Harvoni<sup>®</sup> wird auch erstmals eine

Interferon-freie Behandlung bei dekompensierter Leberzirrhose und nach einer Lebertransplantation möglich.

**Tabelle 2.2.9** Top 20 der Spezialpräparate der BARMER GEK im Jahr 2014 (ohne Mittel, die in Rezepturen verarbeitet werden)

Rang	Präparate-Kurzname	Anwendungsgebiet	Ausgaben 2014 in €	Anteil an den Gesamtausgaben in %
1	Humira®	Rheuma u.a.	122.204.928	2,76%
2	Enbrel®	Rheuma u.a.	74.894.972	1,69%
3	Xarelto®	Prophylaxe v. venösen Thromboembolien (VTE)	64.076.316	1,45%
4	Sovaldi®	Hepatitis C	51.135.666	1,15%
5	Rebif®	MS	48.254.313	1,09%
6	Copaxone®	MS	45.464.038	1,03%
7	Avonex®	MS	42.486.272	0,96%
8	Tecfidera®	MS	39.586.122	0,89%
9	Glivec®	Leukämie u.a.	37.144.245	0,84%
10	Zytiga®	Prostatakrebs	36.051.845	0,81%
11	Clexane®	Thromboembolien	34.541.173	0,78%
12	Remicade®	Rheuma u.a.	34.325.544	0,77%
13	Revlimid®	Myelom	31.099.236	0,70%
14	Gilenya®	MS	28.581.713	0,65%
15	Truvada®	HIV/AIDS	26.737.567	0,60%
16	Betaferon®	MS	23.121.616	0,52%
17	Tysabri®	MS	22.834.462	0,52%
18	Simponi®	Rheuma u.a.	20.463.151	0,46%
19	Neulasta®	Neutropenie	19.642.243	0,44%
20	Prograf®	Organtransplantation u.a.	17.764.527	0,40%
Gesamt Top 20			820.409.949	18,52%

So überzeugend positiv die Ergebnisse vieler bisher vorliegender, wenn auch zum Teil nur über einen begrenzten Beobachtungszeitraum reichenden Studien ausfallen, so wird doch die Entscheidung der Ärztinnen und Ärzte, die Patientinnen und Patienten mit Hepatitis C in den unterschiedlichen „Fallgruppen“ behandeln wollen (nicht vorbehandelt, vorbehandelt, mit oder ohne Leberzirrhose, nach Lebertransplantation usw.), wegen der nicht immer einfachen Vergleiche der Studienergebnisse erschwert. Als Hilfestellung für die Beantwortung der beschriebenen Probleme können die Bewertungen der Wirkstoffe und neuen Arzneimittel vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) herangezogen sowie die Leitlinien der Fachgesellschaften genutzt werden. Die Auswertung der jeweiligen Ergebnisse und Bewertungen fällt allerdings nicht immer kongruent aus – vor allem die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) sind oftmals „offener“ und weitreichender als die Bewertungen durch das IQWiG und den G-BA (DGVS, 2014).

Während z. B. das IQWiG und der G-BA bei allen Genotypen von 1 bis 6 als zweckmäßige Vergleichstherapie nach wie vor die Kombination von PEG-Interferon in Kombination mit Ribavirin und als Alternative beim Genotyp 1 die Tripeltherapie ergänzt um Boceprevir oder Telaprevir nennen, favorisiert die DGVS schon jetzt bei den Genotypen 1 bis 3 eine Interferon-freie Therapie, vor allem mit Blick auf die häufig beschriebenen Interferonunverträglichkeiten. Die zitierte IQWiG- und G-BA-Empfehlung gilt auch für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 und für Patienten mit schon bestehender Leberzirrhose, sie gilt ebenso für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit den Genotypen 2 bis 6. Die duale Therapie aus PEG-Interferon und Ribavirin wird in all den genannten Fällen noch immer als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, an denen sich die neuen Therapieschemata zu messen haben (IQWiG, 2011 bis 2014a-d).

Derzeit dürfte daher eine allgemein anerkannte und begründete Empfehlung nicht einfach zu finden sein. Das IQWiG weist z. B. im Rahmen

einiger Auswertungen darauf hin, dass im Hinblick auf die Lebenserwartung, Lebensqualität und Langzeitfolgen für die Patienten (z. B. Häufigkeit des Wiederauftretens von Hepatitis C oder des Auftretens von Leberkrebs) nur ungenügend belastbare Daten aus den Studien ableitbar sind.

Insgesamt sollte daher für die Einführung der neuen und kostenintensiven pharmakotherapeutischen Verfahren ein kontrollierter Marktzugang gewählt werden: Eine Anwendung unter Studienbedingungen in ausgewählten Zentren oder fachärztlichen Praxen mit nachweisbaren Erfahrungen in der Behandlung von Hepatitis C (mit Dokumentation der bisherigen Fallzahlen) ist in diesem Zusammenhang ebenso zu bedenken wie die Einrichtung eines Behandlungsregisters, um auch auf Dauer den Erfolg der neuen Behandlungsmöglichkeiten möglichst gesichert bewerten zu können. Strukturverträge nach § 73a SGB V zur Erhöhung der Versorgungsqualität von chronisch Hepatitis C (HCV)-Infizierten könnten in diesem Zusammenhang für Ärzte, Patienten und Krankenkassen sinnvoll und hilfreich sein.

### Abschließende Übersichten über die führenden Arzneimittel

Das Jahr 2014 hat für die Pharmazeutische Industrie Umsatzzuwächse von 4,2% auf insgesamt 29,2 Mrd. Euro gebracht, für die Kassen deutliche Ausgabensteigerungen wie bei der BARMER GEK von 5,1%, in der gesamten GKV von 9% auf ca. 33 Mrd. Euro. Die Auflistung der Industrieumsätze (s. Tabelle 2.2.10) zeigt vor allem Spezialpräparate auf den ersten 20 Plätzen, daneben häufig verordnete Mittel bei Neuropathien, Asthma oder COPD.

**Tabelle 2.2.10** Industriumsätze der führenden Arzneimittel in Deutschland im Jahr 2014 (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen)

Rang	Präparat (Wirkstoff)	Anwendungsgebiet	Umsatz 2014 in Mio. €	[+/-] gegenüber 2013 in %
1	Humira® (Adalimumab)	Rheuma u.a.	649,4	+7,0
2	Sovaldi® (Sofosbuvir)	Hepatitis C	413,5	-
3	Xarelto® (Rivaroxaban)	Prophylaxe v. venösen Thromboembolien (VTE)	333,9	+21,9
4	Lyrica® (Pregabalin)	Epilepsie/Neuropathie	273,7	+6,9
5	Enbrel® (Etanercept)	Rheuma u.a.	270,5	-21,9
6	Zytiga® (Abirateron)	Prostatakrebs	242,8	-0,1
7	Glivec® (Imatinib)	Leukämie u.a.	241,3	-5,7
8	Tecfidera® (Dimethylfumarat)	MS	240,1	-
9	Rebif® (Interferon β-1a)	MS	233,1	-7,1
10	Copaxone® (Glatiramer)	MS	220,9	-1,3
11	Lucentis® (Ranibizumab)	Netzhauterkrankungen	214,9	-1,1
12	Spiriva® (Tiotropium)	COPD	203,4	-17,9
13	Lantus® (Analog-Insulin)	Diabetes	198,8	+11,3
14	Gilenya® (Fingolimod)	MS	192,0	+12,2
15	Avonex® (Interferon β-1a)	MS	172,9	-16,2
16	Revlimid® (Lenalidomid)	Myelom	170,9	+16,8
17	Symbicort® (β-2-Agonist + Corticoid)	Asthma/COPD	170,7	+1,9
18	Clexane® (Enoxaparin)	Thromboembolien	157,4	+17,3
19	Truvada® (Emtricitabin + Tenofovir)	HIV/AIDS	155,2	-1,1
20	Remicade® (Infliximab)	Rheuma u.a.	147,9	-0,1
<b>Gesamtmarkt Industriumsatz 2014</b>			<b>29.232,5</b>	<b>+4,2</b>
<b>Gesamtpackungsmarkt 2014</b>			<b>1,51 Mrd. Packungen</b>	<b>-2,5</b>

Quelle: nach IMS, 2015

**Tabelle 2.2.11** Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2014 (Top 20) nach Ausgaben (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen)

Präparate-Kurzname	Ausgaben in €	Anteil an den Gesamtausgaben in %	Rang 2014	(Rang 2013)
Humira®	122.204.928	2,76	1	(1)
Enbrel®	74.894.972	1,69	2	(2)
Xarelto®	64.076.316	1,45	3	(7)
Lyrica®	52.678.325	1,19	4	(6)
Sovaldi®	51.135.666	1,15	5	–
Rebif®	48.254.313	1,09	6	(3)
Copaxone®	45.464.038	1,03	7	(4)
Pantoprazol dura®	43.829.211	0,99	8	(12)
Avonex®	42.486.272	0,96	9	(5)
Tecfidera®	39.586.122	0,89	10	–
Glivec®	37.144.245	0,84	11	(9)
Zytiga®	36.051.845	0,81	12	(11)
Spiriva®	35.113.256	0,79	13	(10)
Symbicort®	34.651.6767	0,78	14	(8)
Clexane®	34.541.173	0,78	15	(13)
Remicade®	34.325.544	0,77	16	(14)
Revlimid®	31.099.236	0,70	17	(20)
Cymbalta®	30.293.998	0,68	18	(17)
Lantus®	29.807.358	0,67	19	(19)
Novaminsulfon Lichtenstein	29.228.095	0,66	20	(22)

Die Tabelle 2.2.11 zeigt die nach Ausgaben führenden Arzneimittel bei der BARMER GEK. Viele Arzneimittel entsprechen den Nennungen auf der Industrieliste, es gibt einige wenige Abweichungen durch die hohen Ausgaben für vielverordnete Generika wie Pantoprazol Dura® und Novaminsulfon Lichtenstein (siehe hierzu die Anmerkungen ab S. 64). Das Hepatitis C-Mittel Sovaldi® hat es bereits im ersten Jahr der Vermarktung auf Platz 5 geschafft, das MS-Mittel Tecfidera® auf Platz 10.

**Tabelle 2.2.12** Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2014 (Top 20) nach Ausgaben incl. Tumorarzneimittel in Zubereitungen (Parenteralia) im Vergleich zu 2013

Rang 2014		Ausgaben in € 2014	Ausgaben in € 2013	Änderung zum Vorjahr in %
1	Humira®	122.204.928	110.774.361	+ 10,32
2	Bevacizumab (Parenteralia)	79.184.213	76.721.342	+ 3,21
3	Enbrel®	74.894.972	71.575.145	+ 4,64
4	Trastuzumab (Parenteralia)	73.930.014	72.573.590	+ 1,87
5	Xarelto®	64.076.316	40.864.216	+ 56,80
6	Lyrica®	52.678.325	47.725.015	+ 10,38
7	Sovaldi®	51.135.666	–	–
8	Rebif®	48.254.313	51.561.473	- 6,41
9	Rituximab (Parenteralia)	47.442.388	47.592.245	- 0,31
10	Copaxone®	45.464.038	51.290.023	- 11,36
11	Pantoprazol dura®	43.829.211	34.180.826	+ 28,23
12	Avonex®	42.486.272	48.708.464	- 12,77
13	Tecfidera®	39.586.122	–	–
14	Glivec®	37.144.245	38.297.828	- 3,01
15	Zytiga®	36.051.845	37.767.894	- 4,54
16	Spiriva®	35.113.256	37.882.234	- 7,31
17	Symbicort®	34.651.677	38.482.812	- 9,96
18	Clexane®	34.541.173	34.037.437	+ 1,48
19	Remicade®	34.325.544	33.044.284	+ 3,88
20	Revlimid®	31.099.236	26.228.408	+ 18,57
<b>Gesamt Top 20</b>		<b>1.028.093.753</b>	<b>899.307.597</b>	<b>+ 14,32</b>

Eine ganz andere Reihenfolge zeigt diese Ausgabentabelle, wenn die parenteralen Zubereitungen zur Behandlung von Krebserkrankungen in der Aufstellung berücksichtigt werden (s. Tabelle 2.2.12). Die Auflistung in der Tabelle 3.3.3 (s. S. 152) zeigt nämlich, dass bei Zubereitungen mit Wirkstoffen auf Mittel wie Bevacizumab (Rang 2), Trastuzumab (Rang 4) oder Rituximab (Rang 9) deutlich höhere Ausgaben entfallen als auf viele Fertigarzneimittel, die in der Tabelle 2.2.11 aufgelistet sind. Eine solche

gemeinsame Tabelle aus Fertigarzneimitteln und parenteralen Zubereitungen wird zum ersten Mal in den Analysen einer Krankenkasse gezeigt. Sie weist darauf hin, dass die bisher üblichen Tabellen in der GKV die „Ausgabenwirklichkeit“ nur lückenhaft beschreiben und dass es dringend erforderlich ist, auch den Markt der individuell hergestellten Parenteralia im Auge zu behalten, wenn ein realistisches Bild über die Rangfolge der Ausgaben in der Arzneiversorgung gezeichnet werden soll. Individuelle onkologische Zubereitungen haben wegen der hohen Preise vor allem der monoklonalen Antikörper einen großen Einfluss auf die Ausgaben von Krankenkassen, sie sollten daher auch konsequent in die Auswertungen der Arzneimittelausgaben einbezogen werden, um auch in diesem Bereich Transparenz herzustellen und einen realistischen Überblick über die Ursachen für Ausgabensteigerungen zu bekommen. Nicht zuletzt wegen der hohen Ausgaben für onkologische Parenteralia entfallen auf die Top 20 Arzneimittel bei der BARMER GEK bereits rund 20% der Gesamtausgaben für die Arzneimittelversorgung im Jahre 2014. Damit kommen insgesamt sechs Mittel unter den ausgabenstärksten aus dem Bereich der onkologischen Versorgung (Ränge 2, 4, 9, 14, 15 und 20). Die Aufregung um die Ausgaben für das Hepatitis C-Mittel Sovaldi® im Jahre 2014 ist zwar keinesfalls unberechtigt, relativiert sich allerdings mit Blick auf die Ausgaben allein für onkologisch angewendete Parenteralia, über deren Ausgabendimensionen bisher viel zu wenig bekannt ist.

## Tecfidera® – ein aufkommendes Problem?

Gerade Tecfidera® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat zeigt das Problem des AMNOG-Verfahrens und der Berücksichtigung der AMNOG-Bewertung in der alltäglichen Verwaltungspraxis:

### Dimethylfumarat

Beschluss vom 16. Oktober 2014, in Kraft getreten am 16. Oktober 2014:

Dimethylfumarat (Tecfidera®) wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ist: Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Beta-Interferon 1a: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.**

Trotz dieser Beurteilung wird das Mittel so häufig eingesetzt, dass es auf Platz 8 der Industrieumsatzliste und auf Platz 10 der BARMER GEK Umsatzliste rangiert. Das könnte für Patientinnen und Patienten, die mit Tecfidera® behandelt werden, u. U. zur Belastung werden, da sich in jüngster Zeit schwerwiegende Zweifel an der Verträglichkeit des Mittels erkennen lassen. Verschiedene sehr schwerwiegende Verträglichkeitsprobleme zu Fumarsäurederivaten wurden in den letzten eineinhalb Jahren bekannt:

- Erster Fall von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei Einsatz von Tecfidera® bei *Multipler Sklerose* (AkdÄ, 2014a) (übrigens in vergleichbarer Dosierung wie Fumaderm® mit dem gleichen Wirkstoff, das bei Psoriasis angewendet wird).

- Akutes Nierenversagen unter der Behandlung mit Fumarsäure bei *Multipler Sklerose* (AkdÄ, 2014b) (ebenso in vergleichbarer Dosierung wie Fumaderm®).
- Lymphopenie und Risiko opportunistischer Infektionen durch Fumaderm® (gleicher Wirkstoff wie Tecfidera®): Hinweis auf die Einhaltung der erforderlichen Laborkontrollen (Biogen, 2013).
- Lymphopenie und Nokardiose nach Fumaderm®-Behandlung (Wirkstoff Dimethylfumarat) (AkdÄ, 2013).
- Fumarsäure assoziierte PML (Ermis et al., 2013; van Oosten et al., 2013).

In der Zwischenzeit warnt auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vor der PML bei der Anwendung der Dimethylfumarat-haltigen Arzneimittel Fumaderm® und Tecfidera®. Derzeit liegen neun entsprechende Berichte über PML im Zusammenhang mit der Einnahme von Fumaderm® und Tecfidera® vor (a-t, 2015). Dies zeigt, wie wenig zukunftsgerichtet Frühbewertungen sein können (diese gravierenden unerwünschten Wirkungen wurden vor der Einführung des Mittels Tecfidera® zu wenig berücksichtigt) und wie notwendig eine begleitende Einführung bestimmter Arzneimittel aus Patientensicherheitsaspekten ist. Eine „Spätbewertung“ für viele AMNOG-Medikamente erscheint daher dringend erforderlich, um Informationen und Erfahrungen aus der Anwendung in eine derartige Bewertung einfließen zu lassen, die zur Zeit der Frühbewertung noch gar nicht vorliegen (konnten). Erstaunlich ist aber auch, dass ein Mittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen einen derartigen Erfolg in der Versorgung von MS-Patienten und so im Umsatz für den Hersteller haben kann. Hier ist es auch die Aufgabe von Kassenärztlichen Vereinigungen und Krankenkassen, auf eine richtige und gerechtfertigte Anwendung solcher Mittel mit der Bewertung „ohne Zusatznutzen“ hinzuweisen.

Die Tabellen 2.2.13 und 2.2.14 listen die 20 meist verordneten Arzneimittel und die Mittel mit den höchsten verordneten Mengen nach Tagesdosierungen (DDD) auf. Zu einigen Arzneimitteln wurden bereits Anmer-

kungen formuliert (z. B. für Metamizol wie in Novaminsulfon Lichtenstein). Ansonsten sind solche Mittel genannt, die typischerweise bei chronischen Behandlungen wie bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bei Stoffwechselerkrankungen, bei zu hohem Cholesterinspiegel, bei Schilddrüsenerkrankungen oder bei Schmerzen eingesetzt werden. Mit Elmex® Gelee oder Vigantol®/Vigantolettchen® werden in der Tabelle 2.2.13 auch Mittel genannt (Rang 12 und 19), die vornehmlich bei Kindern zur Vorbeugung von Karies und Rachitis Anwendung finden.

**Tabelle 2.2.13** Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2014 (Top 20) nach Anzahl der Verordnungen (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen)

Präparate-Kurzname	Anzahl der Verordnungen	Anteil an den Gesamtverordnungen in %	Rang 2014	(Rang 2013)
Novaminsulfon Lichtenstein	1.909.978	2,41	1	(2)
Pantoprazol dura®	1.676.617	2,12	2	(6)
Metoprolol/-succ.-1 A Pharma®	1.565.405	1,98	3	(4)
Ramipril-ISIS®	1.356.948	1,71	4	(1)
Ibuflam®/-Lysin	1.276.358	1,61	5	(8)
Simvastatin/Simva Aristo®	1.230.020	1,55	6	(5)
Amlodipin Dexcel®	1.184.433	1,50	7	(7)
L-Thyroxin Winthrop®	1.023.800	1,29	8	(9)
Torasemid-1 A Pharma®	885.739	1,12	9	(11)
L-Thyroxin Henning®	837.270	1,06	10	(13)
BisoHEXAL®	791.298	1,00	11	(171)
Omeprazol Heumann	748.057	0,95	12	(10)
Bisoprolol-ratiopharm®	550.066	0,70	13	(3)
Allopurinol Heumann	543.498	0,69	14	(15)
Ibu/Ibuprofen -1 A Pharma®	499.899	0,63	15	(16)
Diclac®	478.953	0,61	16	(14)
SalbuHEXAL®	473.735	0,60	17	(17)
Tilidin comp STADA®	455.116	0,58	18	(22)
Euthyrox®	446.961	0,56	19	(20)
Ibuprofen AL	442.313	0,56	20	(25)

**Tabelle 2.2.14** Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2014 (Top 20) nach Anzahl der verordneten DDD (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen)

Präparate-Kurzname	verordnete DDD	Anteil an allen verordneten DDD in %	Rang 2014	(Rang 2013)
Ramipril-ISIS®	295.316.930	5,95	1	(1)
Pantoprazol dura®	204.707.477	4,12	2	(2)
Amlodipin Dexcel®	146.849.360	2,96	3	(3)
Simvastatin/Simva Aristo®	110.484.348	2,23	4	(4)
Metoprolol/-succ.-1 A Pharma®	82.710.372	1,67	5	(6)
Ramipril-1 A Pharma®	80.955.683	1,63	6	(72)
Candesartan Heumann	80.194.114	1,62	7	(12)
Omeprazol Heumann	78.682.316	1,59	8	(5)
Torasemid-1 A Pharma®	71.701.685	1,44	9	(8)
L-Thyroxin Winthrop®	56.902.499	1,15	10	(9)
L-Thyroxin Henning®	50.403.033	1,02	11	(14)
Elmex® Gelee	45.214.979	0,91	12	(15)
Rami Lich®	43.337.880	0,87	13	(104)
Enalapril AbZ	40.546.500	0,82	14	(11)
Valsartan HEXAL®	39.960.298	0,81	15	(16)
BisoHEXAL®	37.893.133	0,76	16	(190)
Atorvastatin AbZ	36.560.438	0,74	17	(35)
Ibuprofen®/-Lysin	30.427.785	0,61	18	(26)
Vigantol®/Vigantolekten®	30.193.720	0,61	19	(24)
HCT Dexcel®	29.946.955	0,60	20	(18)

In den Tabellen 2.2.15 und 2.2.16 werden die Arzneimittelgruppen genannt, die auffällig zur Ausgabensteigerung bzw. zu Ausgabensenkungen bei den Arzneimittelausgaben der BARMER GEK im Jahre 2014 beigetragen haben. Bei den Ausgabensteigerungen sind es antiviral wirkende Mittel, für die ein hoher Umsatzzuwachs erreicht wurde. In dieser Gruppe sind die neuen Mittel zur Behandlung von Hepatitis C zu finden, aber auch Mittel zur Behandlung von HIV/AIDS. Einen Zuwachs von 120 % zeigt die Gruppe der MS-Präparate in der Gruppe von Arzneimitteln zur Behand-

lung von Krankheiten des Nervensystems (N07). Aber auch Gruppen wie die Immunsuppressiva legen weiterhin auf bereits hohem Ausgabenniveau zu. Hier sind vor allem die TNF-alpha-Antagonisten wie Humira®, Enbrel®, Remicade®, Simponi® oder Cimzia® angesprochen (s. Tab. 5 im Anhang).

**Tabelle 2.2.15** Zusammenfassung der Ausgabensteigerungen im Jahr 2014

ATC-Gruppe	Ausgaben in Mio. €	Änderung zum Vorjahr in Mio. €	Änderung in %
J05 Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	207,66	71,52	+ 52,57
L04 Immunsuppressiva	495,59	68,07	+ 15,92
N07 Andere Mittel für das Nervensystem	62,16	33,84	+ 119,51
B01 Antithrombotische Mittel	189,78	31,53	+ 19,92
S01 Ophthalmika	97,46	12,17	+ 14,27
L01 Antineoplastische Mittel	187,49	11,26	+ 6,39
C02 Antihypertonika	53,35	5,57	+ 11,66
A16 Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	53,06	5,32	+ 11,14
J06 Immunsere und Immunglobuline	48,14	4,37	+ 9,97
A10 Antidiabetika	259,74	4,00	+ 1,56
<b>Gesamt Top 10</b>	<b>1.654,35</b>	<b>247,64</b>	<b>+ 17,60</b>

Bei Arzneimittelgruppen, die zur Ausgabensenkung beigetragen haben, stehen Mittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Immunstimulanzien oben an. Diese Ausgabensenkungen sind vor allem durch die Substitution mit kostengünstigen Generika, auch im Rahmen von Rabattverträgen, zustande gekommen (s. Tab. 6 im Anhang).

**Tabelle 2.2.16** Zusammenfassung der Ausgabensenkungen im Jahr 2014

ATC-Gruppe	Ausgaben in Mio. €	Änderung zum Vorjahr in Mio. €	Änderung in %
C09 Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angio-System	226,46	-23,90	-9,55
L03 Immunistimulanzen	204,90	-19,88	-8,84
J01 Antibiotika zur systemischen Anwendung	97,38	-7,09	-6,79
N05 Psycholeptika	123,91	-4,06	-3,17
A03 Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	10,70	-2,66	-19,92
J07 Impfstoffe	9,29	-2,53	-21,39
R05 Husten- und Erkältungsmittel	15,69	-2,50	-13,75
C10 Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	77,35	-2,01	-2,53
N02 Analgetika	217,61	-1,64	-0,75
G03 Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	53,65	-1,26	-2,30
<b>Gesamt Top 10</b>	<b>1.036,93</b>	<b>-67,54</b>	<b>-6,11</b>

## 2.2.2 Fazit

Die Arzneimittelausgaben bei der BARMER GEK sind im Jahre 2014 deutlich beeinflusst von der Verringerung des Herstellerrabatts, der von 16% bis zum Jahre 2013 auf 7% im Jahre 2014 gesenkt wurde. Der Anstieg um 5,1% führte insgesamt zu Bruttoausgaben (ohne Berücksichtigung der Rückvergütungen aus Rabattverträgen) von 4,43 Mrd. Euro bei den Fertigarzneimitteln. Besonders ausgabensteigernd wirkten sich neue Arzneimittelbehandlungen für Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose und Hepatitis C aus. Beide Indikationen sind von hohen Preisanstiegen begleitet. Die neuen antiviral wirkenden Mittel zur Behandlung der Hepatitis C werden auch im Jahre 2015 zu weiteren Steigerungen der Arzneimittelausgaben führen, der Zusatznutzen gegenüber den bisher eingesetzten Arzneimitteln steht für bestimmte Patientengruppen außer

Frage. Es ist zu hoffen, dass weitere Mittel, die in dieser Indikation auf den Markt drängen, zum Preiswettbewerb beitragen werden.

Wenn auch der Generikaanteil bei der BARMER GEK mit rund 80 % der Verordnungen für Versicherte schon relativ hoch ausfällt, so macht doch der Anteil der immer noch verordneten Me-too-Präparate (10 % der Ausgaben, 4 % der Verordnungen) deutlich, dass in diesem Bereich weitere Rationalisierungspotenziale liegen. 200 bis 250 Mio. Euro könnten eingespart werden, wenn solche zumeist teuren Arzneimittel ohne oder nur mit umstrittenem Zusatznutzen durch lang bewährte und in der Zwischenzeit kostengünstige Generika substituiert würden. Auch wenn wegen der Rabattverträge der BARMER GEK mit pharmazeutischen Unternehmen nicht exakt beziffert werden kann, welches Einsparpotenzial mit einer solchen Substitutionsstrategie verbunden ist, so wären dennoch Strategien sinnvoll, die den Anteil der Me-too-Präparate deutlich reduzierten.

Bezüglich der Gesamtausgaben müssen auch weitere Ausgaben für andere Verordnungsbereiche hinzuaddiert werden, so z. B. die Ausgaben für Rezepturen, insbesondere die Rezepturen im Bereich der Onkologie. Wenn all diese Ausgaben berücksichtigt werden, kommen neben den Ausgaben für die zuordnungsfähigen Fertigarzneimittel in Höhe von 4,43 Mrd. Euro noch 722,4 Mio. Euro für weitere Leistungen im Arzneimittelbereich hinzu. Dass die BARMER GEK zu anderen Gesamtsummen bei den Arzneimittelausgaben kommt, liegt an den Rabatten (Rückvergütungen) im Rahmen von Verträgen mit pharmazeutischen Unternehmen. Diese Rabatte betragen im Jahre 2014 bei der BARMER GEK 393,2 Mio. Euro und liegen damit mit 45,46 Euro je Versichertem leicht über dem Durchschnitt in der GKV mit 44,73 Euro. Im Übrigen sollte trotz des ökonomischen Anreizes von Rabattverträgen aber darauf geachtet werden, dass vor allem sinnvolle, nützliche und verträgliche Wirkstoffe durch Rabattverträge gefördert werden, die derzeitig erkennbare Dominanz von Schmerzmitteln wie Novaminsulfon (Metamizol) gehört u. E. im Bereich der ambulanten Versorgung nicht in diese Kategorie.

Ein Aspekt rückt mehr und mehr in den Mittelpunkt in der Arzneimittelversorgung, nämlich die Auswirkungen der AMNOG-Bewertungen des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Das Beispiel des MS-Mittels Tecfidera® (Wirkstoff Dimethylfumarat), dem kein Zusatznutzen im AMNOG-Prozess zuerkannt wurde und für das trotzdem erhebliche Ausgaben bei der BARMER GEK anfielen, macht deutlich, dass Informationskampagnen erforderlich sind, um die positiv bewerteten Mittel zu fördern, die negativ beurteilten Arzneimittel aber auch zu begrenzen. Dies ist vor allem dann von besonderer Wichtigkeit, wenn wie im Falle Tecfidera® Hinweise auf gravierende unerwünschte Wirkungen auch durch Hersteller-Rote-Hand-Briefe einen zurückhaltenden Umgang mit diesem Mittel nahelegen. Entsprechende zeitnahe Informationen für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte könnten in solchen Fällen die Therapiesicherheit für die bei der BARMER GEK versicherten MS-Patienten verbessern. Zudem weist dieser Fall darauf hin, dass nach der AMNOG-Frühbewertung eine Spätbewertung nach drei (bis fünf) Jahren sinnvoll wäre. So könnte auch über zusätzliche Informationen aus der Anwendung, die über eine methodisch abgesicherte Versorgungsforschung zusammengetragen werden, ein umfassenderes Bild über Nutzen und Zusatznutzen einschließlich der Lebensqualität entstehen, als es in einer Frühbewertung unmittelbar nach der Zulassung möglich ist. Der AMNOG-Prozess wird immer wieder als lernendes System apostrophiert, an dieser Stelle wäre ein Lernprozess sinnvoll, der den Patientinnen und Patienten zugutekäme.

## 3 Spezielle Analysen zu einzelnen Indikationsgebieten

### 3.1 Akne

Akne ist eine Erkrankung der Talgdrüsen in der Haut. Am bekanntesten ist die „Pubertätsakne“ der 13- bis 20-Jährigen (*Acne vulgaris*). Etwa drei von vier Teenagern sind davon betroffen, Jungen häufiger als Mädchen. Akne kann aber auch bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben oder dann erst auftreten.

Je nach Schweregrad werden drei Akneformen unterschieden:

- Leichte Akne (*Acne comedonica*) ist gekennzeichnet durch viele Mitesser, sog. Komedonen, die sich aber nur selten entzünden,
- mittelschwere Akne (*Acne papulopustulosa*) zeigt sich durch zahlreiche gerötete Knötchen (Papeln) und mit Eiter gefüllte Hautbläschen (Pusteln) sowie Mitesser.
- Bei schwerer Akne (*Acne conglobata*) ist die Haut mit vielen Pusteln und stark entzündeten Knoten übersät.

Nur ein bis zwei von zehn Jugendlichen haben eine mittelschwere bis schwere Akne.

Alle Mitesser enthalten Propionibakterien (*Propionibacterium acnes*), die aus Fett Fettsäuren bilden und entzündungsfördernde Stoffe freisetzen. Dadurch können im umgebenden Gewebe Entzündungen ausgelöst werden. Nach Abheilen der Entzündungen können rötliche Flecken zurückbleiben, die mit der Zeit wieder vergehen. Es können aber auch – insbesondere bei schwerer Akne, wenn tiefere Hautschichten betroffen sind – Narben zurückbleiben.

Bei der Neugeborenenakne ist die Gesichtshaut in den ersten Tagen mit zahllosen kleinen Pickelchen oder Püstelchen übersät. Normalerweise

heilen diese nach kurzer Zeit ab, ohne Spuren zu hinterlassen. Eine Neugeborenenakne wird nicht medikamentös behandelt, sie klingt innerhalb kurzer Zeit von selbst ab.

## Ursachen für Akne

Akne kann verschiedene Ursachen haben. Häufig entsteht sie, weil zahlreiche Hornzellen den Kanal, der von der Talgdrüse zur Hautoberfläche führt, verstopfen und den dort gebildeten Talg zurückhalten. In dem gestauten Fettpropfen können sich Propionibakterien gut vermehren. Die Masse aus Fett, Hornzellen, weißen Blutkörperchen und Bakterien bläht die Talgdrüse langsam auf, bis sie dem Druck nicht mehr standhält und sich ihr Inhalt in das umgebende Gewebe entleert. Dazu trägt auch die Erweichung des Gewebes bei, die aufgrund der Entzündung zustande kommt.

Die Talgproduktion wird vornehmlich durch männliche Sexualhormone (Androgene, zum Beispiel Testosteron) gesteuert. Diese werden sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen in der Pubertät gebildet, wenn die Keimdrüsen ihre Funktion aufnehmen. Gleichzeitig erhöht sich die Aktivität eines bestimmten Enzyms (5-Alpha-Reduktase) in den Talgdrüsen, wodurch sich das relativ schwach wirksame Testosteron in das stark wirksame Dihydrotestosteron umwandelt. Dieses regt die Talgdrüsenfunktion stark an, sodass zu viel Fett produziert wird. Wenn die Haut bei Mädchen und Frauen in der zweiten Zyklushälfte pickelig wird, liegt es meist an Veränderungen im Hormonhaushalt. Dann steigt der Anteil des Gelbkörperhormons Progesteron an, der des Östrogens sinkt. Da Östrogen die Talgproduktion eher bremst, Progesteron sie jedoch fördert, können sich leichter Pickel bilden. Auch Umweltgifte und manche Stoffe in Kosmetika können die Talgdrüsen so stark verändern, dass sich eine Akne ausbildet.

Immer noch ranken sich kuriose Mythen und Legenden um die Frage, wodurch eine Akne begünstigt oder ausgelöst wird. Schokolade steht ebenso im Verdacht wie Nüsse, Kartoffelchips, Cola, Currywurst und Gänseschmalz. Dass solche Nahrungsmittel in großen Mengen nicht gesund sind, ist eine Binsenweisheit, ob sie sich allerdings auch in üblichen Mengen akneauslösend oder -verstärkend auswirken, wird immer wieder kontrovers diskutiert. Empfohlen wird, auf zu viel Zucker, Milch und Milchprodukte zu verzichten, jedoch Gemüse und Fisch häufiger zu verzehren (Melnik, 2013). Akne ist auch kein Zeichen von mangelnder Hygiene. Im Gegenteil: Aggressive Seifen oder hochprozentige alkoholhaltige Lösungen reizen die Haut sehr, trocknen sie extrem aus und der Säureschutzmantel wird zerstört. Dadurch wird die Haut erst recht empfindlich (Glaeske & Fischer, 1990).

Auch Medikamente können eine Akne auslösen. Dazu gehören zum Beispiel Tabletten mit Jodid (bei Schilddrüsenunterfunktion), Lithium (bei Depressionen), Ciclosporin (bei Rheuma, nach Organtransplantationen), kortisonhaltige Mittel (bei Entzündungen), die Vitamine B6 und B12 (bei Neuropathien), Gestagene (zur Empfängnisverhütung, bei Wechseljahresbeschwerden), GnRH-Analoga (bei Myomen, Endometriose), Androgene (bei hormonellen Störungen der Männer) und Anabolika (zur Erhöhung der Muskelmasse), Phenobarbital und Phenytoin (bei Epilepsien), Methotrexat (bei Krebs oder rheumatoider Arthritis) und Rifampizin (bei Tuberkulose). Eine medikamentös bedingte Akne kann in wenigen Tagen entstehen und tritt nicht nur im Gesicht auf, sondern auch an sonst eher unüblichen Stellen wie Armen, Beinen oder Rumpf.

Der häufige Konsum von Milch oder Milchprodukten kann möglicherweise eine Akne fördern. Das gilt auch für die Einnahme von Eiweißkonzentraten bei Schlankheitskuren (Liakou et al., 2013; Melnik, 2013).

## Die Behandlung der Akne

Eine leichte bis mittelschwere Akne kann mit chemischen Schälmitteln wie Benzoylperoxid behandelt werden. Dieses Mittel trocknet die Haut aus, trägt oberflächliche Hautschuppen im Talgdrüsenangang ab und wirkt antientzündlich (Sagransky et al., 2009). Auch Mittel mit Salicylsäure kommen zur Anwendung (>2%ige Zubereitungen). Kombinationen von chemischen Schälmitteln und Antipilzmitteln sollten dagegen nicht angewendet werden. (AWMF, 2011; Mesquita-Guimaraes et al., 2006; Flückiger et al., 1988). Ebenso wenig von Nutzen sind Präparate mit Schieferölen.

Azelainsäure, die äußerlich anzuwendenden Retinoide Isotretinoin oder Tretinoin sowie das Arotinoid Adapalen wirken entzündungshemmend und tragen dazu bei, dass sich Mitesser auflösen. Mit Ausnahme von Azelainsäure vermindern diese Wirkstoffe zudem die Talgproduktion. Sie können miteinander oder mit Benzoylperoxid kombiniert werden, wenn ein Mittel allein das Hautbild nicht ausreichend bessern konnte. Kombinationen mit Pilzmitteln sind dagegen nicht besser wirksam als Benzoylperoxid alleine (Flückiger et al., 1988; Mesquita-Guimaraes et al., 2006).

Äußerlich anzuwendende Antibiotika sowie eine Kombination aus Antibiotikum und Zink wirken antientzündlich. Diese Mittel sollten aber aufgrund der möglichen Resistenzentwicklung durch die Antibiotika zurückhaltend eingesetzt werden (Dréno, 2004; Dréno et al., 2004; Del Rosso, 2008; AWMF, 2011). Das gilt auch für die äußerlich anzuwendende Kombination aus einem Antibiotikum und Benzoylperoxid oder einem Retinoid. Solche Kombinationen sollten erst dann eingesetzt werden, wenn Benzoylperoxid als chemisches Schälmittel alleine nicht ausreichend gewirkt hat. Auch bei diesem Mittel können bei Daueranwendung Resistenzen entstehen. Sie sollten wenn dann nur zu Beginn der Behandlung für zwei bis sechs Wochen eingesetzt werden (AWMF, 2011; Worret & Fluhr, 2006).

Antibiotikahaltige Cremes, Gele, Lösungen und Salben töten die Entzündungsbakterien in Aknepickeln ab und können eine Akne auf diese Weise abklingen lassen. Bei all diesen Mitteln besteht aber die Gefahr, dass die

Bakterien rasch gegen den Wirkstoff selbst oder ein Antibiotikum aus der gleichen Wirkstoffgruppe unempfindlich werden, insbesondere bei langfristiger Anwendung. Das gilt sowohl für die schon lange auf dem Markt befindlichen Antibiotika Clindamycin und Erythromycin als auch für das neu entwickelte Antibiotikum Nadifloxazin.

Wenn Clindamycin in Kombination mit Benzoylperoxid angewendet wird, verringert sich zwar das Risiko, dass die Bakterien gegen das Antibiotikum resistent werden. Dennoch kann die Gefahr einer Resistenzbildung nicht ausgeschlossen werden, insbesondere wenn das Mittel über lange Zeit angewendet wird. Soll Clindamycin bei einer schweren Infektionskrankheit dann innerlich in Form von Kapseln, Tabletten oder Infusionen eingesetzt werden, bleibt es wirkungslos, weil die resistent gewordenen Bakterien sich damit nicht mehr abtöten lassen. Die Dauerbehandlung mit Benzoylperoxid allein birgt dagegen keine Resistenzgefahr.

Vor allem bei den Antibiotika vom Typ der Chinolone haben sich bereits erheblich mehr Resistenzen entwickelt als bei den schon seit 60 Jahren verfügbaren Penizillinen. Je häufiger ein Wirkstoff aus dieser Gruppe eingesetzt wird, desto größer ist die Gefahr, dass diese Resistenzen noch zunehmen. Gerade Chinolone aber sind bei vielen schweren Infektionskrankheiten wichtige und wirksame Mittel, deren therapeutisches Potenzial unbedingt erhalten bleiben sollte.

So kann auch für das Chinolon Nadifloxazin, das bislang nur äußerlich angewendet wird, nicht ausgeschlossen werden, dass sich Resistenzen entwickeln, die ebenso die innerlich wirkenden Chinolone betreffen.

Alle äußerlich anzuwendenden Antibiotika sollten bei leichter bis mittelschwerer Akne sehr zurückhaltend und nie länger als sechs Wochen eingesetzt werden. Neuere Empfehlungen fallen noch klarer aus, danach wird die Anwendung topischer Antibiotika aufgrund der Entwicklung resistenter Bakterienstämme gar nicht mehr empfohlen (Tan & Tan, 2005; Zouboulis, 2014).

Weitere Wirkstoffe wie Adapalen oder Azelainsäure verkleinern die Talgdrüsen, vermindern die Talgproduktion und töten z. T. die Bakterien ab, die den Akneprozess „unterhalten“.

Bessert sich die Akne mit äußerlich anzuwendenden Produkten nicht ausreichend, ist sie sehr ausgeprägt und geht mit tiefen, eitrigen Knoten (Pusteln) einher, die beim Abheilen Narben auf der Haut hinterlassen, oder sind größere Hautflächen betroffen (z. B. das Dekolleté, der ganze Rücken), ist eine zeitlich begrenzte Behandlung mit Antibiotika wie Doxycyclin zum Einnehmen sinnvoll (Ochsendorf, 2006).

Frauen, bei denen äußerlich anzuwendende Mittel die Akne nicht ausreichend lindern konnten und die gleichzeitig eine sichere Empfängnisverhütung wünschen, kann der Arzt Hormone verordnen, zumeist Kombinationen wie bei den Kontrazeptiva („Antibabypillen“) aus Östrogenen und Gestagenen. Die einzelnen Präparate unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung vor allem im Hinblick auf das Gestagen und werden deshalb auch unterschiedlich bewertet. Bei der Kombination aus Ethinylestradiol plus Dienogest (Valette®) kann z. B. das Thromboserisiko und daraus folgende Lungenembolien für Dienogest noch nicht richtig eingeschätzt werden. Auch ist noch nicht ausreichend untersucht, ob sich das Hautbild mit Dienogest tatsächlich deutlicher verbessert als mit dem in vielen Pillen enthaltenen Gestagen Levonorgestrel, dessen Thromboserisiko im Vergleich zu den verfügbaren Pillenpräparaten am niedrigsten eingeschätzt wird. Die Kombination Ethinylestradiol plus Chlormadinon (Neo-Eunomin®) wird ebenfalls bei der Akne-Behandlung von Frauen eingesetzt. Möglicherweise bessert sich das Hautbild durch Chlormadinon zwar stärker als mit Levonorgestrel, aber die hohe Östrogendosis in Neo-Eunomin® ist nur sinnvoll, wenn mit niedrigeren Östrogenmengen immer wieder Zwischenblutungen auftreten. Die Kombination aus Ethinylestradiol plus Cyproteronacetat (Bella HEXAL®, Cyproderm®, Diane® 35, Juliette®) wirkt zwar gut gegen Akne, steht aber im Verdacht, das Thromboserisiko deutlich stärker zu erhöhen als andere Gestagene und kann die

Leber schwer schädigen. Pillen mit dieser Wirkstoffkombination sollten daher bei Akne nicht angewendet werden.

Dass die Mittel überhaupt bei Akne eingesetzt werden können, beruht auf der Wirkung des jeweiligen Gestagens. Chlormadinon, Cyproteron und Dienogest wirken den männlichen Geschlechtshormonen (Androgenen) entgegen, die auch der weibliche Körper produziert. Bildet er jedoch zu viel davon, regen diese Androgene unter anderem die Funktion der Talgdrüsen an. Unreine, fettige Haut ist eines der typischen Anzeichen für einen solchen Überschuss an männlichem Hormon. Wird der Einfluss des Androgens zurückgedrängt, reguliert sich die Funktion der Talgdrüsen wieder. Chlormadinon hat experimentellen Untersuchungen zufolge von allen drei Gestagenen die schwächste antiandrogene Wirkung, Dienogest wirkt mittelstark und Cyproteron am stärksten.

Die therapeutische Wirksamkeit bei Akne ist gut untersucht. Trotzdem sind Valette® mit dem Gestagen Dienogest und Neo-Eunomin® mit Chlormadinon nur bedingt sinnvoll, Präparate mit Cyproteron sogar wenig empfehlenswert. Es hat sich gezeigt, dass die Haut auch bei Verwendung eines normalen Pillenpräparats mit Levonorgestrel als Gestagenkomponente reiner wird.

Wenn die vorgenannten Mittel bei Akne nicht ausreichend wirken oder nicht eingesetzt werden können, oder wenn bereits eine schwere Akne vorliegt, kann die Einnahme des Retinoids Isotretinoin in Form von Kapseln erwogen werden. Dieses Mittel birgt aber vor allem für Frauen auch in der topischen Anwendung ein gravierendes Risiko: Es kann im Fall einer Schwangerschaft das Ungeborene schwerst schädigen (Barth et al., 1993; Chivot & Midoun, 1990).

Retinoide sind Verbindungen aus Vitamin-A-Säure, die je nach chemischer Struktur unterschiedlich stark wirken. Vitamin A wird chemisch als Retinol bezeichnet, die davon abgeleitete Säure ist Tretinoin. Dieser sehr ähnlich, aber von etwas anderer chemischer Struktur ist Isotretinoin. Alle Vitamin-A-Abkömmlinge verkleinern die Talgdrüsen, behindern die

Talgproduktion, wirken entzündungshemmend und verdünnen die Hornhautschicht der Haut. Retinoide werden daher zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer Akne verschrieben.

Tretinoin darf in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Auch im weiteren Verlauf ist Vorsicht geboten, da einzelne Berichte über Schäden an Ungeborenen vorliegen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit äußerlich anzuwendenden Retinoiden behandelt wurden.

Isotretinoin dürfen Schwangere gar nicht anwenden, weil die Substanz auch bei äußerlicher Anwendung in den Kreislauf gelangt und möglicherweise das Ungeborene schädigt. Da nicht bekannt ist, ob das Mittel in die Muttermilch übertritt, sollte es auch in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Daher dürfen Frauen im gebärfähigen Alter Isotretinoin nur einnehmen, wenn sie eine Schwangerschaft sicher verhüten. Die Verhütung muss einen Monat vor der Behandlung beginnen und muss noch einen Monat nach dem Absetzen des Akne-Mittels fortgeführt werden, weil der Wirkstoff noch so lange im Körper verweilen kann. Sicherheitshalber sollten sie zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden anwenden, z. B. Pille plus Kondom oder Diaphragma. Bevor Frauen das Mittel anwenden, müssen sie ausschließen, schwanger zu sein. Ein Frauenarzt sollte dafür einen Schwangerschaftstest machen oder Eierstöcke und Gebärmutter mit Ultraschall untersuchen. Isotretinoin darf auf keinen Fall gleichzeitig mit Tetracyclin-Antibiotika (Doxycyclin, Minocyclin) eingenommen werden, weil der Hirndruck gefährlich ansteigen kann.

Isotretinoin kann auch dazu führen, dass sich die Persönlichkeit der Akne-Patientinnen und -Patienten verändert: Die Menschen werden häufig traurig und in sich gekehrt oder bringen kein Interesse mehr an ihrem sozialen Umfeld auf. Wenn die Patientinnen und Patienten bzw. ihre Angehörigen und Freunde eine solche Veränderung bemerken, sollte sofort einen Arzt aufgesucht werden, weil dies auf eine schwere Depression

hindeuten kann und die Gefahr für eine Selbsttötung besteht. Diese Symptome bilden sich aber zwei bis sieben Tage nach Absetzen des Medikaments wieder zurück.

In manchen Präparaten ist das Antibiotikum Erythromycin mit Isotretinoin beziehungsweise Tretinoin kombiniert. Erythromycin bekämpft die Propionibakterien in Mitessern und Pickeln. Isotretinoin und Tretinoin sollen eher langfristig, Lokalantibiotika jedoch nur kurze Zeit angewendet werden. Eine Kombination von Erythromycin mit Isotretinoin oder Tretinoin über längere Zeit anzuwenden, ist daher in aller Regel nicht sinnvoll. Da es jedoch einige Wochen dauert, bis Retinoide ihre volle Wirkung entfaltet haben, ist es zu Beginn der Behandlung maximal sechs Wochen lang vertretbar, das Kombinationspräparat anzuwenden. Anschließend sollte die Behandlung mit Isotretinoin oder Tretinoin allein weitergeführt werden.

### Daten zur Prävalenz, zur Behandlung und zu den Kosten

Die Tabelle 3.1.1 zeigt, dass insgesamt 272.472 Versicherte der BARMER GEK im Jahre 2013 die Diagnose Akne erhielten (2,98%). Die Häufigkeit einer diagnostizierten Akne ist allerdings, wie zu erwarten, stark alters- und geschlechtsabhängig. Der höchste Anteil mit 13,6% liegt im Alter von 15 bis 20 Jahren, in den Altersgruppen 20 bis 25 sind es noch 9%, in den Altersgruppen 25 bis 30 sinkt er auf 6,8%. In den Altersstufen 0 bis 5 Jahre haben 1,6% eine sog. Neugeborenenakne, die ohne Behandlung wieder verschwindet. Die Verteilung im Jahr 2012 war ganz ähnlich, hier lag der Anteil der Aknediagnosen in den Alterstufen 15 bis 20 mit 13,4% ein wenig niedriger.

**Tabelle 3.1.1** Anzahl Versicherte und Anzahl Versicherte mit Akne-Diagnose im Jahr 2013

	Alter in Jahren	Anzahl Versicherte	Anzahl Versicherte mit Akne-Diagnose	Prävalenz in %
<b>Gesamt</b>				
	0 bis unter 5	340.794	5.434	1,59
	5 bis unter 10	344.969	479	0,14
	10 bis unter 15	395.102	18.989	4,81
	15 bis unter 20	447.314	60.827	13,60
	20 bis unter 25	537.356	48.339	9,00
	25 bis unter 30	559.001	38.259	6,84
	30 bis unter 35	549.300	27.596	5,02
	35 bis unter 40	472.482	18.341	3,88
	40 bis unter 45	541.829	15.008	2,77
	45 bis unter 50	724.210	14.060	1,94
	50 bis unter 55	737.475	9.261	1,26
	55 bis unter 60	667.429	5.422	0,81
	60 bis unter 65	624.289	3.552	0,57
	65 bis unter 70	509.028	2.227	0,44
	70 bis unter 75	628.304	2.184	0,35
	75 bis unter 80	491.534	1.428	0,29
	80 bis unter 85	266.538	652	0,24
	85 bis unter 90	189.422	308	0,16
	90 bis unter 95	87.710	88	0,10
	95 bis unter 100	13.918	15	0,11
	100 und älter	2.980	3	0,10
	<b>0 bis über 100</b>	<b>9.130.984</b>	<b>272.472</b>	<b>2,98</b>
<b>Männer</b>				
	0 bis unter 5	173.926	2.742	1,58
	5 bis unter 10	176.716	164	0,09
	10 bis unter 15	202.555	6.530	3,22
	15 bis unter 20	227.847	24.775	10,87
	20 bis unter 25	260.939	15.138	5,80
	25 bis unter 30	263.541	9.513	3,61
	30 bis unter 35	258.655	6.188	2,39
	35 bis unter 40	204.150	3.470	1,70
	40 bis unter 45	221.723	2.652	1,20
	45 bis unter 50	286.274	2.465	0,86
	50 bis unter 55	288.755	1.782	0,62
	55 bis unter 60	259.257	1.298	0,50
	60 bis unter 65	241.091	1.029	0,43
	65 bis unter 70	194.283	691	0,36
	70 bis unter 75	230.728	757	0,33
	75 bis unter 80	181.911	540	0,30

**Tabelle 3.1.1** Fortsetzung

	Alter in Jahren	Anzahl Versicherte	Anzahl Versicherte mit Akne-Diagnose	Prävalenz in %
	80 bis unter 85	97.149	252	0,26
	85 bis unter 90	56.005	110	0,20
	90 bis unter 95	18.515	19	0,10
	95 bis unter 100	2.263	5	0,22
	100 und älter	417	0	0,00
	<b>0 bis über 100</b>	<b>3.846.700</b>	<b>80.120</b>	<b>2,08</b>
Frauen				
	0 bis unter 5	166.868	2.692	1,61
	5 bis unter 10	168.253	315	0,19
	10 bis unter 15	192.547	12.459	6,47
	15 bis unter 20	219.467	36.052	16,43
	20 bis unter 25	276.417	33.201	12,01
	25 bis unter 30	295.460	28.746	9,73
	30 bis unter 35	290.645	21.408	7,37
	35 bis unter 40	268.332	14.871	5,54
	40 bis unter 45	320.106	12.356	3,86
	45 bis unter 50	437.936	11.595	2,65
	50 bis unter 55	448.720	7.479	1,67
	55 bis unter 60	408.172	4.124	1,01
	60 bis unter 65	383.198	2.523	0,66
	65 bis unter 70	314.745	1.536	0,49
	70 bis unter 75	397.576	1.427	0,36
	75 bis unter 80	309.623	888	0,29
	80 bis unter 85	169.389	400	0,24
	85 bis unter 90	133.417	198	0,15
	90 bis unter 95	69.195	69	0,10
	95 bis unter 100	11.655	10	0,09
	100 und älter	2.563	3	0,12
	<b>0 bis über 100</b>	<b>5.284.284</b>	<b>192.352</b>	<b>3,64</b>

Überraschend ist hier aber die Geschlechterverteilung. Aus Bevölkerungsstudien ist bekannt, dass mehr Jungen als Mädchen eine Akne bekommen. Bezogen auf die Diagnosen bei den Versicherten der BARMER GEK ist aber sowohl der Anteil für die Mädchen und Frauen deutlich höher als für die Jungen und Männer: Während bei den männlichen Versicherten nur für 2,1% eine Aknediagnose codiert ist, finden wir bei den weiblichen Versicherten einen Anteil von 3,6%. In den am meisten betroffenen Altersgruppen zwischen 15 und 20 Jahren wurde bei 10,9% der Jungen,

aber bei 16,4 % der Mädchen eine Akne festgestellt. Für Jungen ist eine Akneerkrankung offensichtlich weniger problematisch, daher gehen sie weniger häufig zu einem Arzt. Dass damit aber u. U. bleibende Hautschäden verbunden sein können, wird von den Betroffenen oder auch deren Eltern offenbar nicht ausreichend berücksichtigt. Das „gestörte“ Hautbild scheint für Jungen erträglicher zu sein als für Mädchen – Schönheits- und Körperbilder scheinen sich auch in diesen Ergebnissen widerzuspiegeln.

In der Tabelle 3.1.2 sind die im Jahre 2013 verordneten Mittel für die männlichen und für die weiblichen Versicherten mit Akne aufgelistet. In Übereinstimmung mit den Leitlinien (AWMF, 2011) werden am häufigsten Mittel mit Benzoylperoxid verordnet (in der Tabelle als topische Peroxide gekennzeichnet), einem Schälmittel, das oberflächliche Hautschuppen abträgt, die Talgproduktion reduziert und auch antientzündlich wirkt. Diese Mittel bekommen Jungen und Mädchen in nahezu gleichem Anteil (13.239 Jungen, 14.262 Mädchen). In diese Gruppe der topischen Medikamente gehören auch Mittel mit dem Wirkstoff Azelain, das weit häufiger für weibliche Versicherte als für männliche verordnet wird. Dieses Mittel wird ebenfalls zur Anwendung empfohlen, es wirkt ähnlich wie Benzoylperoxid, vermindert allerdings weniger die Talgproduktion. Vielleicht tragen Jungen und Männer deshalb Salben und Cremes weniger gern auf die Haut auf, weil dies wie eine kosmetische Behandlung empfunden und eher mit Mädchen und Frauen assoziiert wird. Wenig Unterschiede gibt es bei den zweithäufigst verordneten Mitteln (Jungen 7.187, Mädchen 7.134), den systemischen Antibiotika, die vor allem dann eingesetzt werden, wenn Benzoylperoxid den Entzündungsprozess, der durch Propionibakterien ausgelöst wird, nicht ausreichend erfolgreich bekämpft. Die Anwendung solcher einzunehmenden Antibiotika entspricht auch den Empfehlungen in den Leitlinien, verordnet werden vor allem Tetracycline wie Doxycyclin, noch häufiger aber Minocyclin. Hierfür gibt es keine guten Gründe, im Gegenteil ist Doxycyclin wegen der besseren Verträglichkeit vorzuziehen. Minocyclin wird immer wieder beworben als „Akne-Antibiotikum“. Dabei wirkt es wie Doxycyclin bei entzündlicher Akne gut, es reichert sich aber etwas besser im Fettgewebe an. Dies wird bei Akne

als vorteilhaft angesehen, weil sich die Propionibakterien vorwiegend im fetthaltigen Talg der Haarfollikel sammeln. Dieser vermeintliche Vorteil ist aber gleichzeitig ein Nachteil gegenüber Doxycyclin, weil sich Minocyclin auch stärker in der Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit anreichert und somit häufiger unerwünschte Wirkungen auslösen kann. Auch das Risiko für schwere Hautreaktionen steigt (NICE, 2015; Garner et al., 2012). Daher wird von manchen sogar eine Marktrücknahme dieses Tetracyclins gefordert. Zudem ist es mit 1,11 Euro pro DDD (Arzneimittel Skid®) auch noch mehr als doppelt so teuer wie verordnete Doxycycline (z. B. Doxycyclin AL oder Doxyderma®).

Ein großer Unterschied besteht allerdings bei den äußerlich anzuwendenden Antibiotika (topische Antibiotika), die wegen der rasch einsetzenden Gefahr der Resistenzentwicklung nur noch kurzfristig, nach neueren Empfehlungen dagegen gar nicht mehr eingesetzt werden sollten. Diese Mittel werden deutlich häufiger für weibliche Versicherte verordnet (7.500 zu 6.549, wobei die verordneten Mengen allerdings ganz ähnlich sind – 214,4 Tsd. DDD gegenüber 202,4 Tsd. DDD für männliche Versicherte). Die Häufigkeit, mit der diese lokal wirkenden Antibiotika verordnet werden, entspricht nicht mehr den wissenschaftlichen Empfehlungen. Grundsätzlich sollte auf diese Mittel eher verzichtet werden, eine solche Fehlversorgung schadet auf Dauer mehr als sie nutzt.

Arzneimittel aus der Gruppe der Retinoide werden äußerlich und innerlich eingesetzt (vgl. Tabelle 3.1.2). Dabei gibt es die äußerlich als Gel oder Creme aufzutragenden Produkte wie z. B. Aiol® oder Cordes® VAS mit dem Wirkstoff Tretinoin und z. B. das Produkt Isotrex® als Creme und Gel mit dem Wirkstoff Isotretinoin.

**Tabelle 3.1.2** Übersicht der Aknetherapeutika im Jahr 2013 nach Geschlecht

	Anzahl Versicherte	Anzahl VO	Ausgaben in €	Anzahl Packungen	verordnete DDD
Männer					
Antiandrogene	6	23	1.158	26	487
Isotretinoin systemisch	4.557	14.477	509.821	14.533	395.510
topische Antibiotika	6.549	9.767	204.510	9.975	202.358
systemische Antibiotika	7.187	11.701	205.524	11.812	239.485
Azelain	2.815	4.358	120.948	4.390	86.850
Retinoide	4.058	6.541	173.314	6.635	209.372
andere Aknemittel zur topischen Anwendung	16	19	204	19	847
topische Peroxide	13.239	24.289	914.760	24.435	951.076
Summe		71.175	2.130.239	71.825	2.085.984
Frauen					
hormonelle Kontrazeption	18.454	51.443	1.507.491	51.513	4.482.732
Antiandrogene	92	181	5.961	207	1.330
Cyproteronkombinationen	3.521	9.415	223.411	9.425	830.172
Dienogest-/Chlormandionkombinationen	13.458	35.156	877.667	35.184	3.068.632
Isotretinoin systemisch	1.426	5.433	158.725	5.447	108.643
topische Antibiotika	7.500	10.849	223.245	10.995	214.439
systemische Antibiotika	7.134	9.906	159.134	9.976	179.360
Azelain	6.021	8.786	232.835	8.817	162.305
Retinoide	4.958	7.250	184.055	7.312	221.303
andere Aknemittel zur topischen Anwendung	24	32	433	32	1.255
topische Peroxide	14.262	23.560	842.543	23.616	849.960
Summe		162.011	4.415.502	162.524	10.120.132
<b>Gesamt</b>		<b>233.186</b>	<b>6.545.741</b>	<b>234.349</b>	<b>12.206.115</b>

Die topischen Antibiotika werden unterschiedlichen Mengen für die Patientinnen und Patienten verordnet – sie reichen von 10,3 Tagesdosierungen (ausreichend für rund 10 Tage) bis zu einem Extremwert von 893 Tagesdosierungen (ausreichend für 893 Tage). 50% aller Versicherten erhalten 20,6 DDD, also eine Menge, die für 20 Tage ausreicht, bei weiteren 34% der Versicherten reicht die verordnete Menge für eine Behandlung bis zu 42 Tagen aus (dies ist der empfohlene Maximalwert für die Anwendung von topischen Antibiotika zur Behandlung von Akne), 16% der Patientinnen und Patienten bekommen demnach solche topischen Antibiotika über längere Zeit als in der Leitlinie empfohlen wird. Dabei sollte allerdings auch berücksichtigt werden, dass in der Zwischenzeit viele Experten dazu raten, topische Antibiotika wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung gar nicht mehr anzuwenden. Hier sollte daher ein Umdenken in der Behandlung stattfinden und z. B. auf systemische Antibiotika umgestellt werden.

Vorsicht gilt vor allem bei der Anwendung von systemisch angewendetem Isotretinoin (z. B. in Aknenormin<sup>®</sup>, Isotret-Hexal<sup>®</sup>, Isotretinoin-Isis<sup>®</sup> oder Isotretinoin-ratiopharm<sup>®</sup>). Frauen im gebärfähigen Alter dürfen Mittel mit diesem Wirkstoff nur einnehmen, wenn sie eine Schwangerschaft sicher verhüten. Dabei muss die Verhütung bereits einen Monat für der Einnahme beginnen und mindestens einen Monat länger als die Einnahme fortgesetzt werden, weil der Wirkstoff noch lange im Körper „nachwirkt“. All diese Mittel aus der Gruppe der Retinoide werden bei besonders schwerer Akne eingesetzt (Acne conglobata), um spätere Narben durch die vielen Pusteln und stark entzündeten Knoten auf der Haut zu vermeiden. Es ist daher nachvollziehbar, dass deutlich weniger Mädchen und Frauen Isotretinoin zum Einnehmen verordnet wird als Jungen (1.426 gegenüber 4.557), mit den äußerlich aufzutragenden Mitteln werden allerdings Mädchen und Frauen häufiger behandelt als Jungen.

In diesem Zusammenhang wurde auch untersucht, wie viele Mädchen und Frauen, die Isotretinoin einnehmen, gleichzeitig Kontrazeptiva (die „Pille“) verordnet bekommen. In diesem Zusammenhang sollte auch da-

rauf hingewiesen werden, dass üblicherweise im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) die „Pille“ nur bis zum vollendeten 20. Lebensjahr auf Kassenrezept verordnet werden darf. Wenn jedoch medizinisch begründet Retinoide – äußerlich oder innerlich – angewendet werden, gehört eine sichere Verhütung zu dieser Therapie dazu – die Kontrazeptiva dürfen dann auch bei älteren Frauen zulasten der GKV verordnet werden. Die Tabellen 3.1.3 und 3.1.4 zeigen, dass es große Unterschiede in den jeweiligen Altersstufen der Mädchen und Frauen gibt, die einerseits Isotretinoin zum Einnehmen und gleichzeitig eine „Pillen“verordnung bekommen: Bei den bis 15-Jährigen sind es in den Jahren 2012 und 2013 nur 14 bis 15 %, bei den 15- bis 20-Jährigen 46 bis 53 %, bei den 20- bis 25-Jährigen nur noch 11 bis 12 %. Natürlich ist es denkbar, dass die Mädchen und Frauen auch andere Verhütungsmöglichkeiten nutzen. Dass aber insbesondere der Verordnungsanteil bei den über 20-Jährigen gegenüber den unter 20-Jährigen derart niedrig wird, könnte auch darauf hindeuten, dass nicht alle Ärztinnen und Ärzte diese Ausnahmeregelung bei den Isotretinoin-behandelten Mädchen und Frauen kennen und daher die sonst gültige Regel der Verordnung der „Pille“ auf Kassenkosten, nämlich nur bis zum 20. Lebensjahr, auch in diesen Fällen anwenden.

**Tabelle 3.1.3** Isotretinoin-Verordnungen für Frauen 2012

Alter in Jahren	Versicherte mit Isotretinoin-VO	davon Versicherte mit hormoneller Kontrazeption	Anteil in %
10 bis unter 15	117	18	15,38
15 bis unter 20	584	267	45,72
20 bis unter 25	628	69	10,99
<b>Gesamt</b>	<b>1.329</b>	<b>354</b>	<b>26,64</b>

**Tabelle 3.1.4** Isotretinoin-Verordnungen für Frauen 2013

Alter in Jahren	Versicherte mit Isotretinoin-VO	davon Versicherte mit hormoneller Kontrazeption	Anteil in %
10 bis unter 15	108	15	13,89
15 bis unter 20	637	337	52,90
20 bis unter 25	681	82	12,04
<b>Gesamt</b>	<b>1.426</b>	<b>434</b>	<b>30,43</b>

Eine eigenständige Form der Aknebehandlung für Mädchen und Frauen geschieht über die Anwendung von Hormon-haltigen Arzneimitteln, also „Pillen“, die als Verhütungsmittel angeboten und angewendet werden oder ähnlich zusammengesetzte Pillen, die direkt als Mittel zur Aknebehandlung zugelassen wurden und bei denen als „Nebenwirkung“ Verhütung angegeben ist. Auf „Pillen“ der einen oder der anderen Art entfällt der größte Teil der Arzneimittel, die bei Mädchen und Frauen zur Behandlung von Akne verordnet werden: Insgesamt wurden im Jahre 2013 35.433 Mädchen und Frauen mit solchen Mitteln behandelt, immerhin 18,4 % aller 192.352 weiblicher Versicherte, bei denen im Jahr 2013 ein Akne-diagnose gestellt wurde. Ein kleiner Teil der Mädchen und Frauen (92 Patientinnen) bekommt auch speziell Antiandrogene verordnet, um die überschießenden männlichen Sexualhormone, die vor allem für die Ausbildung der Akne verantwortlich sind, in Grenzen zu halten.

Bei den für Mädchen und Frauen mit einer Akne-Diagnose verordneten Pillen fällt allerdings auf, dass von den 85.297 Packungen der größte Anteil, nämlich 78 %, auf solche Pillen entfällt, bei denen ein erhöhtes Thromboserisiko besteht. Auch bei der Aknebehandlung sollten die bekannten Risiken beachtet werden, zumal viele Mädchen und junge Frauen nicht selten rauchen. Damit ist das Thromboserisiko ohnehin erhöht. Bei der Verordnung im Rahmen der Akne-Behandlung und auch grundsätzlich sollten solche „Pillen“ angewendet werden, die ein möglichst geringes Thromboserisiko mit sich bringen. Und dazu gehören ganz sicher nicht die „Pillen“ mit den Wirkstoffen Desogestrel, Gestoden, Dienogest oder Drospirenon.

Insgesamt ist erkennbar, dass die Behandlungshäufigkeit bei Mädchen und Frauen letztlich geringer ausfällt als bei Jungen und Männern: Von den 80.120 Jungen und Männern mit einer Aknediagnose werden immerhin 28.461 mit Arzneimitteln behandelt (36 %), von den 192.352 Mädchen und Frauen mit Aknediagnose „nur“ 53.880 (28 %). Wenn sich also Jungen und Männer entschließen, ihre Akne auch bei einem Arzt behandeln zu lassen, werden sie sogar häufiger behandelt als Mädchen und Frauen. Allerdings suchen offenbar deutlich weniger Jungen und Männer mit Akne einen Arzt auf als Mädchen und Frauen, weil allgemein die Prävalenz der Akne bei Jungen und Männern höher ausfällt als bei Mädchen und Frauen (Schäfer et al., 2001). Die Angaben in einer Bevölkerungsstichprobe im Alter von einem bis 87 Jahren (Median 42 Jahre) zeigten eine Gesamtprävalenz für Akne von 26,8 %, bei der männlichen Gruppe von 29,9 %, bei der weiblichen von 23,7 %, in beiden Gruppen mit Höchstwerten im Alter von 14 bis 29 Jahren.

In einer anderen Untersuchung bei 48.665 Angestellten in Deutschland wurde eine Gesamtprävalenz von 4,2 % festgestellt, in den Altersgruppen 16 bis 20 eine Prävalenz von 24,8 % (Schaefer et al., 2008). In Schweden und Großbritannien wurde in größeren Schulgruppen bei den 15- bis 16-Jährigen eine Prävalenz von 50 bis 54 % bei den Jungen und von 37 bis 39 % bei den Mädchen gefunden, wobei unter mittelschweren bis schweren Verlaufsformen ca. 14 % litten (Ghodsai et al., 2009). Es wird im Übrigen geschätzt, dass etwa 25 % der Menschen mit jugendlicher Akne diese Hauterkrankung auch im höheren Alter behalten.

Die Häufigkeit der Akneerkrankungen bei den Versicherten der BARMER GEK weicht von diesen Prävalenzdaten deutlich ab. Insgesamt zeigt sich, dass sich die in der Bevölkerung erhobenen Werte in den administrativen Daten der BARMER GEK nicht widerspiegeln und umgekehrte Zahlenverhältnisse bei der Geschlechterverteilung zeigen.

Im Jahre 2013 wurden bei der BARMER GEK 6,55 Mio. Euro für Arzneimittel ausgegeben, die im Zusammenhang mit einer Akne-Erkrankung für 82.341 Versicherte verordnet worden sind (für 28.461 Jungen

und Männer 2,13 Mio. Euro (pro Kopf 74,85 Euro), für 53.880 Mädchen und Frauen 4,42 Mio. Euro (pro Kopf 81,95 Euro)). Radtke und Kollegen (2010) kamen auf einen Betrag von insgesamt 400 Mio. Euro für die Aknebehandlung in Deutschland. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Akne vielfach auch im Rahmen der Selbstmedikation behandelt wird. Es wird geschätzt, dass die milde Akne, bei der Pickel und Mitesser auftreten, etwa 60% ausmacht und vor allem ohne ärztliche Verordnung mit selbstgekauften Mitteln – ob kosmetisch oder pharmazeutisch – behandelt wird. Nur 40% der Akneerkrankungen, so die Schätzungen, werden von Ärztinnen und Ärzten behandelt, zu 93% von Hautärzten, zu 6,3% von Allgemeinärzten und zu 0,7% von Kinderärzten (Gollnick & Zouboulis, 2014). Insbesondere aber die mittelschweren und schweren Akneerkrankungen sollten ärztlicherseits qualifiziert behandelt werden, um später sichtbaren Folgen auf der Haut, vor allem Narben, vorzubeugen. Die vielfach angepriesenen abdeckenden Kosmetika können eine Akne häufig eher verschlimmern als verbessern, weil sie die Pickelabgänge verstopfen können und der gebildete Talg dann schlechter abfließen kann. Manche Kosmetika enthalten auch Akne-fördernde Stoffe (sog. komedogene Substanzen wie z. B. Schwefel oder bestimmte Duftstoffe), die aber auf der Packung oft nicht verständlich angegeben sind (Glaeske & Fischer, 1990).

### Wer behandelt Akne?

Die Übersicht in der Tabelle 3.1.5 zeigt die Arztgruppen, die im Jahre 2013 BARMER GEK Patientinnen und Patienten wegen einer Akne behandelt haben. An erster Stelle stehen die Hautärzte, die 43,7% der Verordnungen ausgestellt haben. Es folgen die Fachärztinnen und -ärzte aus dem Bereich der Gynäkologie mit 36% der Verordnungen, die Hausärzte aus dem Bereich der Allgemeinmedizin mit 12,1% und die Ärztinnen und Ärzte aus dem Bereich der Kinder- und Jugendmedizin mit 3,7%.

Bei der Auswahl der Arzneimittel verordnen die Hautärzte als Spezialisten in ähnlicher Größenordnung systemische und topische Antibiotika zur Behandlung der Akne (12.284 resp. 12.281 Packungen), die an zweiter Stel-

le folgenden Hausärzte aus dem Bereich der Allgemeinmedizin verordnen ebenfalls beide Gruppen in ähnlicher Größenordnung (5.480 resp. 5.323 Packungen). Die Kinder- und Jugendärzte favorisieren dagegen deutlich die topischen Antibiotika gegenüber den systemischen (1.949 resp. 678 Packungen) (s. Tab. 7 und 8 im Anhang).

Die Anwendung von topischen Antibiotika wird wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung immer wieder kritisch kommentiert (Fluhr & Degitz, 2010), vor allem wegen der unerwünschten Wirkung der Resistenzausbildung der Hautflora durch die Überwucherung durch gramnegative Bakterien und der Gefahr einer nachfolgenden Follikulitis. Da Benzoylperoxid und auch Azelainsäure, allerdings weniger ausgeprägt, ebenfalls antibakterielle Eigenschaften haben, werden diese Mittel wegen der fehlenden bakteriellen Resistenzentwicklung bei längeren Therapiezeiten der Anwendung von topischen Antibiotika vorgezogen (Worret & Fluhr, 2006; Valente Duarte de Sousa, 2014). Ohnehin liegen nur relativ wenige aussagekräftige Studien zur Anwendung topischer Antibiotika vor. Das 2004 eingeführte Nadixa® (Nadifloxacin) gilt sogar als bedenklich wegen der zu erwartenden Chinolonresistenz (Lohde & Stahlmann, 2004).

**Tabelle 3.1.5** Aknespezifische Arzneimittel 2013 ausgewertet nach Fachärzten

Facharztgruppe	Anzahl Verordnungen	Anteil Verordnungen in %	Ausgaben in €	Anzahl Packungen	verordnete DDD
Hautarzt	101.968	43,73	2.999.327	102.533	2.909.389
Gynäkologie	85.890	36,83	2.282.724	86.010	7.279.526
Hausarzt/ Allgemeinmedizin	28.209	12,10	785.860	28.449	1.365.614
Kinder- und Jugendmedizin	8.578	3,68	243.548	8.711	256.898
Hausarzt/Internist	4.470	1,92	127.958	4.512	218.810
unbekannt	2.204	0,95	65.701	2.240	110.821
Internist	356	0,15	10.925	367	18.894
HNO	634	0,27	8.572	635	10.257
Chirurgie	180	0,08	4.907	180	7.627
Sonstige	155	0,07	4.592	157	8.465
Zahnarzt	224	0,10	4.010	224	6.451
Urologie	188	0,08	3.944	190	6.144
Neurologie/ Nervenheilkunde	41	0,02	1.192	51	1.893
Augenarzt	45	0,02	1.153	46	2.231
Orthopäde	36	0,02	1.119	36	2.621
Radiologe/ Nuklearmedizin	4	0,00	96	4	219
Labormedizin	2	0,00	62	2	89
Psychotherapeut	2	0,00	50	2	168
<b>Gesamt</b>	<b>233.186</b>	<b>100,00</b>	<b>6.545.741</b>	<b>234.349</b>	<b>12.206.115</b>

Wenn überhaupt sollten Kombinationen mit Antibiotika nur kurzfristig (zwei bis sechs Wochen) angewendet werden statt als länger dauernde Therapie, wie sich dies z. T. in den Verordnungsdaten darstellt. Monopräparate mit Antibiotika sollten wegen der Resistenzentwicklung überhaupt nicht mehr angewendet werden. Präparate wie Duac® Akne (Clindamycin plus Benzoylperoxid), Isotrexin (Erythromycin plus Isotretinoin) oder Aknemy-

cin plus (Erythromycin plus Tretinoin) können möglicherweise – kurzfristig angewendet – besser wirken als z. B. Benzoylperoxid alleine. Insgesamt gelten solche Antibiotika-haltigen topischen Mittel auch bei zeitlicher begrenzter Anwendung nur als mit Einschränkungen geeignet, sie bringen nach Meinung vieler Experten mehr Schaden als Nutzen. Daher sollte eher darauf verzichtet werden.

## 3.2 Harnwegsinfekte bei Frauen

Stanislava Dicheva

### Einleitung

Beschwerden beim Wasserlassen kommen häufig vor. Dabei kann es sich um Brennen und/oder Schmerzen (Dysurie) handeln, aber auch um einen unaufschiebbaren Harndrang (imperativer Harndrang) oder um häufiges Wasserlassen mit nur kleinsten Mengen Urin (Pollakisurie). Diese Symptome beruhen meist auf Infektionen der Harnwege.

### Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen (HWI) stellen eine der häufigsten bakteriell bedingten Erkrankungen dar. Zu den unkomplizierten (auch unspezifischen) HWI gehören die akute Zystitis (Blasenentzündung) und die akute Pyelonephritis (Nierenbeckenentzündung). Bei diesen liegen zumeist keine komplizierenden Faktoren vor, wie z. B. relevante funktionelle oder anatomische Anomalien des Harntraktes, relevante Nierenfunktionsstörungen und relevante Begleiterkrankungen, die die Infektion komplizieren können. Risikofaktoren können unter anderem auch eine Niereninsuffizienz, eine Diabetes-Erkrankung oder Störungen der angeborenen oder der erworbenen Immunabwehr sein. In diesen Fällen spricht man von einer komplizierten HWI. Bei Männern und Kindern sowie bei Schwangeren wird eine komplizierte HWI angenommen, wenn sich solche Beschwerden manifestieren. Vor allem während der Schwangerschaft besteht die Gefahr, dass sich die Infektion schnell auf die Nieren ausbreitet.

Weiterhin unterscheidet man zwischen akuten und rezidivierenden HWI. Eine rezidivierende, also eine wiederkehrende, HWI wird angenommen, wenn bei einem Patienten bzw. einer Patientin zwei oder mehrere symptomatische Episoden pro Halbjahr oder drei oder mehr symptomatische Episoden pro Jahr vorliegen. Treten innerhalb von zwei Wochen nach der Behandlung einer HWI erneut Beschwerden auf, geht man von einem

Rückfall aus. Der Grund dafür liegt i. d. R. in einer unvollständigen Beseitigung der Erreger. Manifestiert sich eine erneute Infektion nach mehr als zwei Wochen, geht es um eine Neuinfektion.

### Infektionswege und Erreger

Der Infektionsweg verläuft im Regelfall aufsteigend. Von der Urethra steigen die Keime in die Blase auf und gelangen schließlich in das Nierenbecken. In der Regel entstehen HWI spontan, d. h. ohne einen äußeren Anlass, außer wenn eine Entstehung im Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr vorkommt (die sog. „Honeymoon-Zystitis“). Es ist unklar, warum die Bakterien anatomisch und funktionell gesunde Harnwege erfolgreich besiedeln können und sogar eine chronische Infektion hervorrufen können. Als körpereigene Abwehrmechanismen werden v. a. der Klärmechanismus durch einen regelmäßigen Urinaustausch und antibakterielle Abwehrfaktoren in der Harnwegsmukosa oder in den Drüsensekreten (z. B. Prostatasekret) angenommen.

Im Gegensatz zu den spezifischen Infektionen der Harnwege wie z. B. Harnwegstuberkulose oder Bilharziose werden die unspezifischen HWI hauptsächlich von gramnegativen Bakterien verursacht. Seltener können HWI durch grampositive Bakterien beobachtet werden. In den meisten Fällen stammen die pathogenen Keime aus dem Darm, aus der Vagina oder vom Perineum („Damm“). Das Spektrum der Verursacher kann sich stationär und ambulant durchaus unterscheiden. Es wird angenommen, dass ambulant erworbene HWI zu 85 % auf den Keim *Escherischia coli* (*E. coli*) zurückgehen. Dies zeigte auch die ARESC-Studie (Schito et al., 2009), die 4.264 Frauen aus neun europäischen Ländern und Brasilien mit der Symptomatik einer akuten Zystitis einschloss. 76,7 % der Infektionen in Deutschland wurden von *E. coli* verursacht. 4,7 % entfielen auf *Proteus mirabilis*, 2,8 % auf *Staphylococcus saprophyticus* und 2,5 % auf *Klebsiella pneumoniae*.

## Symptomatik

Eine untere HWI (Zystitis) besteht, wenn sich die Symptome auf den unteren Harntrakt begrenzen lassen. Dazu gehören Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie, Dysurie), imperativer Harndrang (Harndrang bei unphysiologisch niedriger Blasenfüllung), Pollakisurie (häufige Miktion mit kleinsten Mengen Urin) und Schmerzen oberhalb der Symphyse (Gelenkverbindung zwischen dem rechten und linken Schambein).

Eine obere HWI (Pyelonephritis) manifestiert sich i. d. R. mit weiterer Symptomatik. Zusätzlich zu den Symptomen der Zystitis (oder auch allein) können Flankenschmerz, Klopfschmerzen im Bereich der Nieren, hohes Fieber ( $>38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Druckgefühl in dem Nierenbereich und ein allgemeines und ausgeprägtes Krankheitsgefühl auftreten. Davon abzugrenzen ist die asymptomatische Bakteriurie, bei der die Harnwege mit Bakterien besiedelt sind, aber keine Infektion und somit keine Symptome vorliegen.

## Prävalenz

Von HWI sind vorwiegend Frauen betroffen: Etwa jede zweite Frau hatte schon eine HWI, während nur 12 von 100 Männern darunter leiden. Als Hauptursache dafür wird die „ungünstige“ Urogenitalanatomie der Frauen angenommen. Die weibliche Harnröhre ist deutlich kürzer als die männliche. Weiterhin ist bei der Frau der anatomische Abstand zwischen Anus und Urethra deutlich kleiner als beim Mann. Somit begünstigt die weibliche Anatomie den Infektionsweg der Keime aus dem Darm (v. a. *E. coli*) und den schnellen Aufstieg in die Blase. Ansonsten gesunde und nicht-schwangere Frauen in der Prämenopause erleiden etwa 0,5 bis 0,7 Blasenentzündungen pro Jahr. Als Risikofaktoren zählen der zeitnahe Geschlechtsverkehr, der Gebrauch von Spermiziden oder Diaphragma, die asymptomatische Bakteriurie oder HWI in der Anamnese, wobei dieser Zusammenhang nicht abschließend belegt ist. In der Postmenopause erfolgt eine physiologische Verschiebung der Vaginalflora. Die Anzahl der Laktobazillen nimmt in der Menopause ab, da die Östrogene, die das

Wachstum dieser Bakterien fördern, nicht mehr im vorherigen Umfang vorhanden sind. Somit ändert sich auch der sonst saure pH-Wert im vaginalen Bereich. Aus der zurückgegangenen Östrogenproduktion resultiert auch eine Atrophie der Vaginalschleimhaut. Dies alles fördert eine Besiedelung mit sonst für die Vaginalflora atypischen Keimen wie Enterobacteriaceae und Anaerobiern. Die Prävalenz bei dieser Patientinnengruppe beträgt schätzungsweise 6,7 HWI pro 100 Personenjahre. Eine genaue Unterscheidung zwischen der Prävalenz der Blasenentzündung und der Prävalenz der Nierenbeckenentzündung ist nicht möglich, da in klinischen Studien häufig zwischen diesen beiden Erkrankungen nicht ausreichend unterschieden wird (AWMF, 2010).

## Diagnostik

HWI werden vor allem anhand ihrer klinischen Symptomatik diagnostiziert. Um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen, werden zusätzlich „Urinteststäbchen“ herangezogen, mit denen vor allem Entzündungsparameter wie Leukozyten oder Blut im Urin getestet werden. Der Nachweis von Nitrit im Harn kann anhand dieses Tests das Vorhandensein von Bakterien belegen. Um die Empfindlichkeit der Bakterien zu untersuchen, vor allem bei Rezidiven, kann eine Urinkultur angelegt werden.

## Therapie der HWI

Zur Therapie der HWI existieren diverse Leitlinien und Empfehlungen, wann eine antibiotische Therapie erfolgen sollte und mit welchen Arzneimitteln. Wenn eine akute unkomplizierte HWI auf die Blase beschränkt bleibt, muss nicht von weiteren gesundheitlichen Komplikationen ausgegangen werden. Die Therapie erfolgt vor allem, um die Symptomatik schneller abklingen zu lassen, so dass neben der antibiotischen Behandlung auch eine alleinige symptomatische Therapie eine vertretbare Alternative darstellen kann (AWMF, 2010). Eine akute Pyelonephritis sollte dagegen immer antibiotisch behandelt werden.

Eine antibiotische Therapie ist immer eine Gratwanderung zwischen dem individuellen Nutzen für den Patienten und den möglichen Auswirkungen

unnötiger Verordnungen auf die Resistenzentwicklung in unserer Gesellschaft. Zu einem rationalen Umgang mit Antibiotika gehören daher die kritische Indikationsüberprüfung, die Auswahl der Substanz, der Dosis und der Behandlungsdauer und eine zurückhaltende Verordnung von Reservesubstanzen. Die Auswahl der antibiotischen Substanz richtet sich auch nach dem individuellen Patientenrisiko (Allergien, Alter, Geschlecht, Schwangerschaft, Sozialstatus, Vortherapie), dem Erregerspektrum und der Erregerempfindlichkeit gegenüber dem Antibiotikum, nach der Effektivität der antibiotischen Substanz, den unerwünschten Arzneimittelwirkungen und nach den möglichen Auswirkungen auf die individuelle oder allgemeine Resistenzsituation. Dadurch sollten die sog. „Kollateralschäden“ von Antibiotika vermieden werden. „Kollateralschäden“ stellen die Auswirkungen des Antibiotikaeinsatzes dar, die über die Schäden für den einzelnen Patienten im Sinne von unerwünschten Arzneimittelwirkungen hinausgehen. Dazu gehört vor allem die Resistenzentwicklung der Keime gegenüber den eingesetzten Antibiotika mit der Folge, dass diese allgemein nicht mehr ausreichend wirken können. Dies ist besonders gefährlich, wenn die Substanzen einen hohen Stellenwert bei der Therapie schwerer Infektionen haben. Andererseits ist zu befürchten, dass der unangemessene Einsatz einer antibiotischen Substanz einen Vorschub bei der Resistenzentwicklung anderer Antibiotikaklassen leisten könnte. So können multiresistente Keime wie u. a. MRSA (methicillinresistente *Staphylococcus aureus*) oder VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken) entstehen.

### Leitlinien

Im Kontext der steigenden Resistenzentwicklung kommt Leitlinien für eine rationale Antibiotikatherapie eine große Bedeutung zu. Dies ist besonders wichtig bei den HWI, da hierbei i. d. R. eine empirische Therapie erfolgt. Darunter ist eine Therapie zu verstehen, bei der sich die Auswahl des Antibiotikums nach der größten Erregerwahrscheinlichkeit und der erwarteten Resistenzsituation richtet, ohne eine genaue Bestimmung der Erreger abzuwarten.

Die S3-Leitlinie „Harnwegsinfektionen. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ der Deutschen Gesellschaft für Urologie aus dem Jahr 2010 (AWMF, 2010), die gerade überarbeitet wird, empfiehlt bei der Therapie der akuten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen:

- Mittel der ersten Wahl: Fosfomycin (einmalig 3.000 mg) und Nitrofurantoin (4 x 50 mg für 7 Tage), retardiertes Nitrofurantoin (2 x 100 mg für 5 Tage) oder Pivmecillinam (nicht erhältlich in Deutschland)
- Mittel der zweiten Wahl: Ciprofloxacin (2 x 250 mg oder 1 x 500 mg), Levofloxacin (1 x 250 mg), Norfloxacin (2 x 400 mg), Ofloxacin (2 x 200 mg) als 3-tägige Therapie, Cefpodoxim (2 x 100 mg für 3 Tage); Cotrimoxazol (2 x 160/800 mg für 3 Tage) und Trimethoprim (2 x 200 mg für 5 Tage) sollen nur dann verordnet werden, wenn die lokale Resistenzsituation bekannt ist und die resistenten *E. coli*-Stämme weniger als 20 % betragen

Für die orale empirische Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei ansonsten gesunden Frauen:

- Mittel der ersten Wahl: Ciprofloxacin und Levofloxacin in höherer Dosierung für 7 bis 10 Tage
- Reservesubstanzen: Cefpodoxim und Ceftributen; eine Therapie mit Cotrimoxazol oder Amoxicillin/Clavulansäure sollte erst nach Erregerbestimmung erfolgen

Die DEGAM-Leitlinie „Brennen beim Wasserlassen“ aus dem Jahr 2009 (DEGAM, 2009a), die gerade überarbeitet wird, empfiehlt:

- Mittel der ersten Wahl bei der unkomplizierten Zystitis: Trimethoprim (2 x 100 bis 200 mg für 3 Tage), retardiertes Nitrofurantoin (2 x 100 mg für 3 bis 5 Tage) oder Fosfomycin (einmalig 3.000 mg)
- Mittel der ersten Wahl bei der unkomplizierten Pyelonephritis: Ciprofloxacin (2 x 500 mg für 7 Tage)

In der Patienteninformation (DEGAM, 2009b) bezieht man sich vor allem auf die Möglichkeit der Nicht-Einnahme von Antibiotika, da die Beschwerden häufig innerhalb weniger Tage von alleine verschwinden, und eine Antibiose i. d. R. lediglich die Dauer der Beschwerden verkürzt. Eine unterstützende Behandlung mit Schmerzmitteln wie Paracetamol oder Ibuprofen ist als weitere Möglichkeit erwähnt.

### Internationale Empfehlungen

Die internationale Leitlinie der Infectious Diseases Society of America (IDSA) und der European Society for Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) empfiehlt bei der akuten Zystitis als Mittel der ersten Wahl eine Therapie mit Nitrofurantoin (2 x 100 mg für 5 Tage), mit Cotrimoxazol für drei Tage, wenn die Resistenzrate der Erreger unter 20 % liegt und das Mittel in den letzten drei Monaten nicht angewendet wurde, oder mit Fosfomycin oder Pivmecillinam, wobei die letzten zwei Wirkstoffe als weniger effektiv als die anderen bezeichnet werden (Gupta et al., 2011). Wenn diese Mittel nicht verfügbar sind oder nicht angewendet werden können, werden Fluorchinolone und andere Betalactam-Antibiotika empfohlen. Für die Therapie der akuten Pyelonephritis sieht die Leitlinie vor allem Ciprofloxacin (2 x 500 mg für 7 Tage) vor. Als weitere Alternativen werden Levofloxacin (1 x 750 mg für 5 Tage) oder auch eine 14-tägige Therapie mit Cotrimoxazol genannt, wenn die Erregerempfindlichkeit bekannt ist.

### Methodik

Anhand der ICD-10 Diagnosen wurden die Versicherten mit Harnwegsinfektionen (N30.0 akute Zystitis, N39.0 Harnwegsinfektion, N10 akute Pyelonephritis) identifiziert. Daraus wurde die Prävalenz der betrachteten Erkrankungen berechnet. Diese Daten wurden mit den Arzneimittelverordnungen der Versicherten im Zeitraum der Diagnose verknüpft. In diesem Zusammenhang sollte die Frage untersucht werden, welche Arzneimitteltherapie für die jeweilige Indikation ausgewählt wird und ob diese Entscheidungen mit den Empfehlungen übereinstimmen.

## Datenbasis

Die Datenbasis bildeten die Verordnungs- und Diagnosedaten der Versicherten der BARMER GEK aus den Jahren 2012 und 2013. Herangezogen wurden alle Frauen ab dem 12. Lebensjahr.

## Ergebnisse

### Diagnosen

Insgesamt bekamen im Jahr 2012 341.324 Versicherte im Alter ab 12 Jahren mindestens einmal die Diagnose Harnwegsinfektion (N39.0) und 81.387 Versicherte die Diagnose akute Zystitis (N30.0). Dies entspricht einer Prävalenz von 7,01% bzw. 1,67%. Im Jahr 2013 waren es 356.774 Versicherte ab 12 Jahre, die mindestens einmal die Diagnose Harnwegsinfektion und 84.193 Versicherte, die die Diagnose akute Zystitis erhalten haben. Daraus resultiert eine Prävalenz der Diagnosen von 7,32% bzw. 1,73%. Für die akute Pyelonephritis (N10) lässt sich die Prävalenz mit 0,16% für 2012 (7.892 Versicherte) und für 2013 (7.969 Versicherte) berechnen. Die drei evaluierten Diagnosen kamen bei manchen Versicherten auch mehrfach oder in Kombination miteinander vor. Im Jahr 2013 hatten 328.983 Versicherte ausschließlich die Diagnose N39.0. Davon hatten 69,7% nur eine Diagnose im kompletten Jahreszeitraum, 17,0% zwei, 6,0% drei und lediglich 0,1% (319 Versicherte) mehr als zehn, wobei nur 9 Versicherte mehr als 30 solche aufwiesen. Im gleichen Zeitraum wurde die Diagnose N30.0 akute Zystitis bei 58.159 Versicherten gefunden. Davon hatten über zwei Drittel (82,8%) lediglich eine Diagnosekodierung, 11,8% zwei und nur 13 Versicherte wiesen mehr als zehn auf. Die Diagnose N10 akute Pyelonephritis trat bei 4.434 Versicherten auf. 76,7% davon hatten nur eine Diagnose im Jahreszeitraum, 10,5% zwei und lediglich 1,0% fünf oder mehr. Alle drei Diagnosen zusammen fanden sich 2013 bei 0,1% (530) der Versicherten mit Diagnose wieder. Eine kombinierte akute Zystitis und eine akute Pyelonephritis wurden bei nur 0,2% (624) der Versicherten mit Diagnosen kodiert, während die

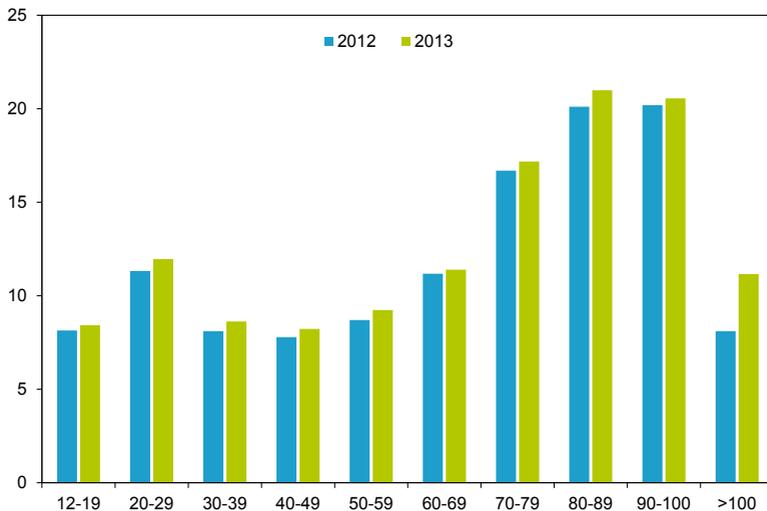
Kombination von HWI (N39.0) und einer akuten Zystitis (N30.0) bei 5,9 % (24.880) gefunden wurde.

**Tabelle 3.2.1** Häufigkeit der Diagnosen für HWI in den Jahren 2012 und 2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr

	Anzahl Versicherte	Anteil an allen weiblichen Vers. in %	Versicherte* mit Antibiotika-VO	Anteil an allen weiblichen Vers. in %
2012				
N39.0 (HWI)	341.324	7,01	191.015	3,92
N30.0 (AZ)	81.387	1,67	49.593	1,02
N10 (AP)	7.892	0,16	4.741	0,10
2013				
N39.0 (HWI)	356.774	7,32	210.761	4,32
N30.0 (AZ)	84.193	1,73	53.838	1,10
N10 (AP)	7.969	0,16	5.006	0,10

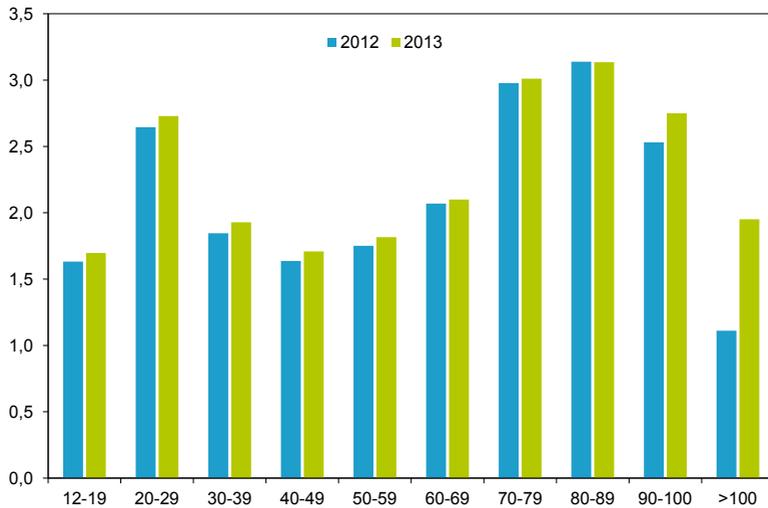
HWI: Harnwegsinfektion; AZ: akute Zystitis; AP: akute Pyelonephritis; VO: Verordnung  
 \*Anzahl der Versicherten, bei denen eine Verordnung für Antibiotika (ATC J01) zwei Wochen vor der Diagnose bzw. nach der Diagnose vorhanden war  
 Anzahl versicherte Frauen ab 12 Jahren 2012: 4.869.961  
 Anzahl versicherte Frauen ab 12 Jahren 2013: 4.876.297

Die meisten Diagnosen für HWI entfielen in den betrachteten Jahren 2012 und 2013 auf Versicherte im Alter zwischen 50 und 79 Jahren, wobei die meisten Diagnosen in der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen zu finden sind. Die Prävalenz dieser Diagnose ist am höchsten bei den über 80-Jährigen und beträgt hier für das Jahr 2013 etwa 20 %. Dies bedeutet, dass etwa jede fünfte Versicherte in diesem Alter mindestens eine HWI im Jahr erleidet. Ein deutlicher Anstieg der Prävalenz gegenüber jüngeren Versicherten findet sich bei den 20- bis 29-Jährigen. Hier steigt die Prävalenz von etwa 8 % bei den unter 20-Jährigen auf 12 % bei den 20- bis 29-Jährigen. Dies könnte mit dem Beginn eines regelmäßigen Sexualverkehrs zusammenhängen. Ein ähnlicher Anstieg von etwa 11 % auf 17 % ist bei den 70- bis 79-Jährigen im Vergleich zu der darunter liegenden Altersgruppe zu sehen. Hierbei spielen möglicherweise die Menopause und die Hormonersatztherapie eine Rolle.



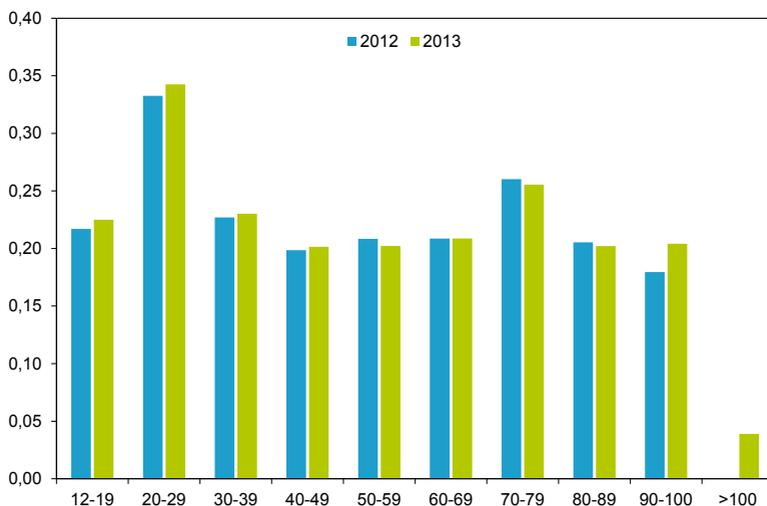
**Abbildung 3.2.1** Anzahl der Diagnosen pro 100 Versicherte für HWI (N39.0) in den Jahren 2012 und 2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr nach Altersgruppen

Bei der Prävalenz der akuten Zystitis (N30.0) finden sich geringere Unterschiede. Diese variiert in den Altersgruppen im Jahr 2013 zwischen 1,7% und 3,1%. Frauen ab 70 Jahren scheinen häufiger betroffen als Frauen zwischen 30 und 59 Jahren zu sein. Eine besondere Gruppe stellen die 20- bis 29-Jährigen dar. Bei ihnen lässt sich eine Prävalenz von 2,7% errechnen, die im Vergleich zu den unter 20-Jährigen etwa 63% höher liegt.



**Abbildung 3.2.2** Anzahl der Diagnosen pro 100 Versicherte für akute Zystitis (N30.0) in den Jahren 2012 und 2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr nach Altersgruppen

Bei der Prävalenz der akuten Pyelonephritis sind keine altersspezifischen Unterschiede zu sehen. Für 2013 betrug sie etwa 0,2 bis 0,3% in allen Altersgruppen, wobei sie am höchsten in der Gruppe der 20- bis 29-Jährigen war.



**Abbildung 3.2.3** Anzahl der Diagnosen pro 100 Versicherte für akute Pyelonephritis (N10) in den Jahren 2012 und 2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr nach Altersgruppen

### Verordnungen von Antibiotika

Eine antibiotische Behandlung erfolgte bei Frauen mit der Diagnose Harnwegsinfektion bei 56,0% (2012) bzw. 59,01% (2013). Bei der Diagnose akute Zystitis wurden bei 60,9% (2012) bzw. 63,9% (2013) Antibiotika verordnet. In diesem Zusammenhang wurde berücksichtigt, dass die Diagnosen nicht immer taggenau kodiert werden, dass das Verordnungsdatum zwar tagesgenau analysiert werden kann, die Diagnosen aber nur quartalsweise anfallen, dass die Rezepte nicht immer sofort in der Apotheke eingelöst werden und dass die Abrechnung durch eine Apotheke durchaus verspätet erfolgen kann. Um die sog. Rückfälle nach einer Therapie einzuschließen, wurden antibiotische Therapien berücksichtigt, wenn die Verordnung dafür maximal zwei Wochen vor der oder maximal zwei Wochen nach der Diagnose erfolgt ist. Eine Therapie mit z. B. „Ärzte-Mustern“, also Musterpackungen der Arzneimittel, die direkt vom Arzt

an die Versicherten abgegeben werden, kann nicht ausgeschlossen werden. Allerdings sind solche Fälle mit Sekundärdaten nicht quantifizierbar. Es ist davon auszugehen, dass asymptomatische Bakteriurien auch unter der Codierung N39.0 angegeben werden, die nicht therapiebedürftig sind. Dies könnte die Unterschiede in den Behandlungsprävalenzen erklären. Auch wurden die symptomatischen Therapien mit z. B. Schmerzmitteln nicht erfasst. Weitere Therapieempfehlungen wie z. B. viel Trinken, Wärme oder Empfehlungen zum Kauf von nicht verschreibungspflichtigen Präparaten wie Arctuvan®, Cystinol akut® u. ä. können mit Routinedaten ebenfalls nicht abgebildet werden.

**Tabelle 3.2.2** Verordnungsdaten für Arzneimittel für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose N39.0 Harnwegsinfektion im Jahr 2013

ATC Antibiotika	Anzahl Versicherte	Packungen	verordnete DDD	Ausgaben in €
J01C Betalactam-AB, Penicilline	35.423	47.811	594.299	1.064.232
J01D andere Betalactam-AB	48.344	68.120	688.852	1.533.512
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	66.400	83.534	494.443	1.094.766
J01M Chinolone	121.969	182.082	751.518	2.653.514
J01X andere AB	74.900	113.482	858.362	2.298.145

Die meisten Verordnungen entfielen auf die Chinolone, die in keiner Leitlinie oder Therapieempfehlung als Mittel der ersten Wahl bei einer akuten Harnwegsinfektion gelten. Sie wurden doppelt so häufig wie die Gruppe der Sulfonamide/Trimethoprim verordnet. Da die Diagnose N39.0 keine genaue Lokalisation der Infektion angibt, können hier auch Infektionen der oberen Harnwege vermutet werden. Möglich ist aber auch, dass die Kodierung der Diagnose aus diagnostischer Unsicherheit oder sogar absichtlich so erfolgt, um eventuell die nicht leitliniengerechte Therapie zu rechtfertigen.

**Tabelle 3.2.3** Verordnungsdaten für Arzneimittel für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose N30.0 akute Zystitis im Jahr 2013

ATC Antibiotika	Anzahl Versicherte	Packungen	verordnete DDD	Ausgaben in €
J01C Betalactam-AB, Penicilline	8.972	12.073	148.308	266.729
J01D andere Betalactam-AB	12.733	17.839	176.966	374.120
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	16.346	20.867	124.384	272.035
J01M Chinolone	32.376	50.088	204.528	724.387
J01X andere AB	22.557	34.106	231.874	672.106

Bei der Therapie der akuten Zystitis wurden vor allem Chinolone verordnet. Auf Antibiotika wie Fosfomycin und Nitrofurantoin entfielen insgesamt 34.106 Packungen. Etwa nur halb so viele Verordnungen bzw. Packungen wie die Chinolone kamen bei der Gruppe der Sulfonamide/Trimethoprim zusammen.

**Tabelle 3.2.4** Verordnungsdaten für Arzneimittel für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose N10 akute Pyelonephritis im Jahr 2013

ATC Antibiotika	Anzahl Versicherte	Packungen	verordnete DDD	Ausgaben in €
J01C Betalactam-AB, Penicilline	1.029	1.436	16.658	36.667
J01D andere Betalactam-AB	1.646	2.392	25.573	68.623
J01E Sulfonamide, Trimethoprim	1.144	1.494	10.145	20.051
J01M Chinolone	3.686	5.664	30.186	87.698
J01X andere AB	1.079	1.663	15.635	38.467

Die akute Pyelonephritis scheint in der Population der BARMER GEK Versicherten nur selten vorzukommen. Unter den 4,9 Millionen Frauen im Alter ab 12 Jahren fand sich die Diagnose bei nur 7.969 Versicherten. Dies entspricht einer Prävalenz von etwa 0,16%. Die Therapie erfolgte vor allem mit Chinolonen und Cephalosporinen.

### Wirkstoffe bei Harnwegsinfektionen (HWI)

Zur Therapie der HWI werden Substanzen der unterschiedlichen Antibiotikaklassen verordnet. Antibiotika, die keine Zulassung zur Therapie der HWI haben, wie z. B. das Fluorchinolon Moxifloxacin oder das Sulfonamid Sulfadiazin wurden nicht berücksichtigt. Weiterhin wurde auf nähere Ausführungen zu den Betalactam-Antibiotika, von denen lediglich Amoxicillin/Clavulansäure zur Therapie der HWI angewendet wird, und zu den Cephalosporinen (J01D) verzichtet. Letzterer Gruppe gehören fünf Wirkstoffe an, die oral bei HWI eingesetzt werden können: Cefuroxim, Cefaclor, Cefixim, Cefpodoxim und Ceftibuten. Diese Arzneimittel sind Breitspektrum-Antibiotika, die u. a. auch bei Infektionen der oberen und unteren Atemwege (Bronchitis, Pneumonie), des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs (Otitis media, Sinusitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis) sowie bei Infektionen der Haut und Weichteilgewebe zum Einsatz kommen. Daher erwies sich die eindeutige Zuordnung zu einer HWI als schwierig und wäre nur dann möglich gewesen, wenn im gleichen Zeitraum keine weiteren Diagnosen angegeben wären.

### Verordnungen bei HWI

Tabelle 3.2.5 gibt einen Überblick über die Wirkstoffe, die im Zusammenhang mit der Diagnose N39.0 Harnwegsinfektionen im Jahr 2013 verordnet wurden.

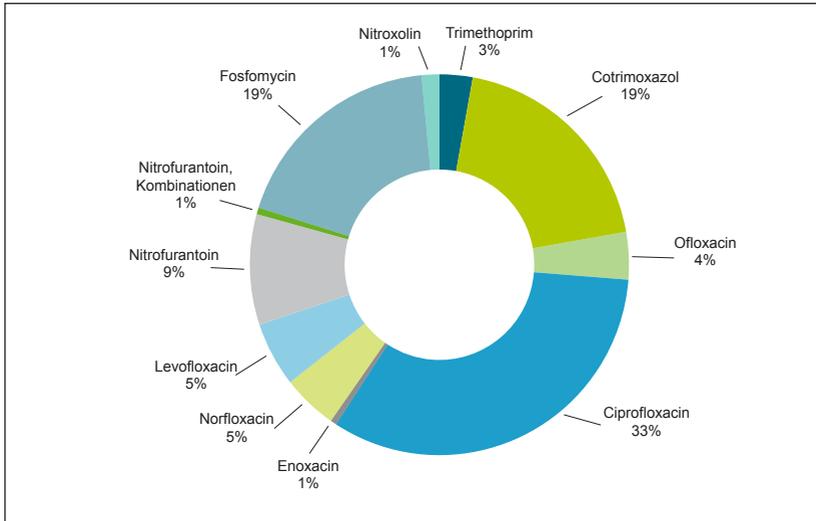
Die meisten Verordnungen entfallen auf Ciprofloxacin und Cotrimoxazol. Ciprofloxacin wird bei HWI fast doppelt so häufig verordnet wie Fosfomicin. Die restlichen Fluorchinolone Ofloxacin, Enoxacin, Norfloxacin und Levofloxacin spielen eine untergeordnete Rolle, da sie deutlich weniger

verordnet wurden. Alle vier zusammen erreichen nicht einmal das halbe Verordnungsvolumen von Ciprofloxacin. Nitrofurantoin wurde häufiger als die Chinolone, abgesehen von Ciprofloxacin, verordnet.

**Tabelle 3.2.5** Verordnungsdaten ausgewählter Wirkstoffe für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose N39.0 Harnwegsinfektion im Jahr 2013

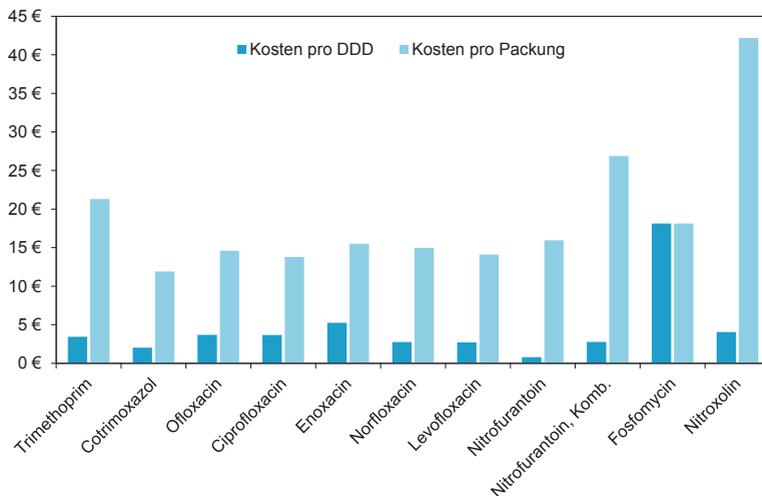
ATC Antibiotika	Anzahl Versicherte	Packungen	verordnete DDD	Ausgaben in €
J01EA01 Trimethoprim	8.140	10.615	65.530	226.225
J01EE01 Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol + Trimethoprim)	59.472	72.905	427.921	867.970
J01MA01 Ofloxacin	12.393	15.153	59.852	221.281
J01MA02 Ciprofloxacin	90.257	123.716	462.807	1.705.191
J01MA04 Enoxacin	1.618	1.954	5.773	30.308
J01MA06 Norfloxacin	14.349	17.733	95.848	265.560
J01MA12 Levofloxacin	15.899	20.632	107.222	291.136
J01XE01 Nitrofurantoin	22.062	35.224	706.807	562.122
J01XE51 Nitrofurantoin, Kombinationen	1.387	2.114	20.395	56.826
J01XX01 Fosfomycin	55.099	70.050	70.050	1.269.813
J01XX07 Nitroxolin	3.941	5.680	58.972	239.587
<b>Summe</b>		<b>375.776</b>	<b>2.081.177</b>	<b>5.736.019</b>

Im Durchschnitt bekam jede Versicherte mit Diagnose N39.0 1,3 Packungen des verordneten Antibiotikums: 1,6 Packungen Nitrofurantoin und 1,2 Enoxacin, was auf mehrfache Verordnungen deutet. Die meisten DDD pro Versicherte mit einer Verordnung wurden bei Nitrofurantoin verzeichnet – im Durchschnitt 32 DDD, die wenigsten bei Fosfomycin 1,1 DDD.



**Abbildung 3.2.4** Packungsanteil der verordneten Wirkstoffe an allen Antibiotika-Verordnungen bei HWI (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013

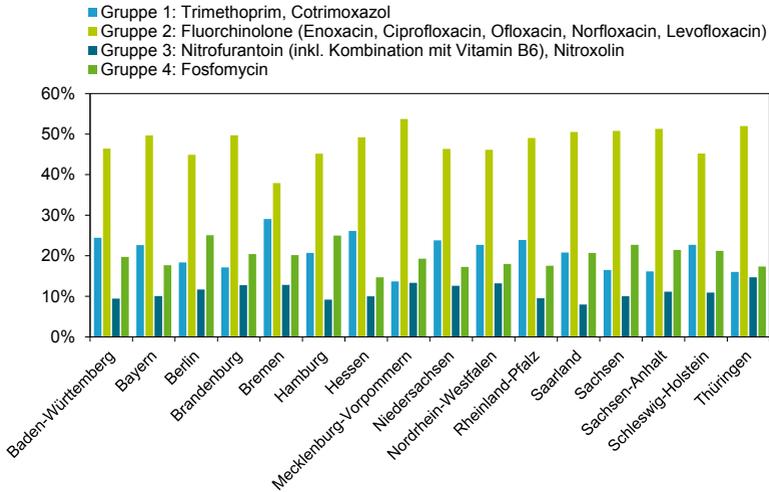
Fosfomycin verursachte über ein Drittel höhere Ausgaben als Cotrimoxazol, obwohl beide Mittel annähernd gleich häufig verordnet wurden. Die höchsten Kosten pro DDD entfielen auf Fosfomycin mit 18,13 Euro und pro Packung auf Nitroxolin mit 42,18 Euro. Unter den einzelnen Chinolonen sind erhebliche Preisunterschiede zu erkennen. Während eine DDD bei Norfloxacin und Levofloxacin etwa 2,70 Euro kostete, schlugen Ofloxacin und Ciprofloxacin mit etwa 3,70 Euro pro DDD zu Buche. Eine DDD Enoxacin verursachte durchschnittliche Kosten in der Höhe von 5,25 Euro. Angesichts fehlender therapeutischer Unterschiede der einzelnen Chinolone muss die Verordnung von Enoxacin als unwirtschaftlich betrachtet werden. Auch der Preis der Kombination von Nitrofurantoin mit Vitamin B6 (Nifurantin® B6) erscheint aufgrund fehlender Vorteile unge-rechtfertigt: eine DDD kostete 2,79 Euro, während eine DDD Nitrofurantoin für lediglich 0,80 Euro verordnet werden konnte.



**Abbildung 3.2.5** Durchschnittliche Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten antibiotischen Wirkstoffe bei HWI (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013

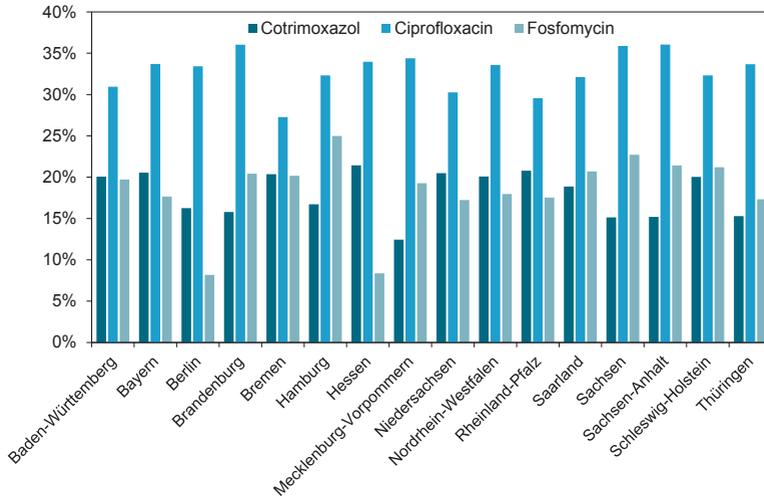
### Regionale Unterschiede

Auf Bundeslandsebene lassen sich bei der Diagnose Harnwegsinfektionen deutliche Verordnungsunterschiede ableiten. In allen Bundesländern wurden 2013 am häufigsten (nach Packungsabsatz) Fluorchinolone verordnet. Der Anteil dieser am Gesamtpackungsvolumen der Verordnungen bei HWI variiert von 38 % in Bremen bis 54 % in Mecklenburg-Vorpommern. Der Anteil der Sulfonamide (Trimethoprim, Cotrimoxazol) liegt in Mecklenburg-Vorpommern bei etwa 14 % und in allen neuen Bundesländern unter 19 %, während er in den alten Bundesländern z. T. deutlich über 20 % liegt. Fosfomycin erzielte in Hamburg und Berlin 25 % der verordneten Packungen, während es in Hessen etwa 15 % und in Niedersachsen und Thüringen circa 17 % waren. Der Anteil von Nitrofurantoin (inkl. Kombination mit Vitamin B6) und Nitroxolin variierte von 8 % in Saarland bis 15 % in Thüringen.



**Abbildung 3.2.6** Prozentuale Anteile der verordneten Packungen der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei HWI (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 nach Bundesland

Betrachtet man die am häufigsten bei HWI verordneten einzelnen Wirkstoffe Ciprofloxacin, Cotrimoxazol und Fosfomycin, zeigen sich auch Unterschiede in den Anteilen am Gesamtpackungsvolumen der Verordnungen bei HWI. Ciprofloxacin ist in allen Bundesländern der am meisten verordnete Wirkstoff. Er beansprucht etwa ein Drittel des Verordnungsvolumens (in Packungen), in Bremen 27 % und in Sachsen-Anhalt 36 %. Es manifestiert sich eine etwas erhöhte Verordnungstendenz in den neuen Bundesländern im Vergleich zu den alten. Umgekehrt ist die Verordnungstendenz bei Cotrimoxazol, dessen Anteil liegt im Osten im Gegensatz zum Westen deutlich unter 20 %. Während Fosfomycin in den meisten Bundesländern zu etwa 18 bis 21 % verordnet wird, liegt sein Anteil in Hessen und Berlin bei gerade einmal 8 %.



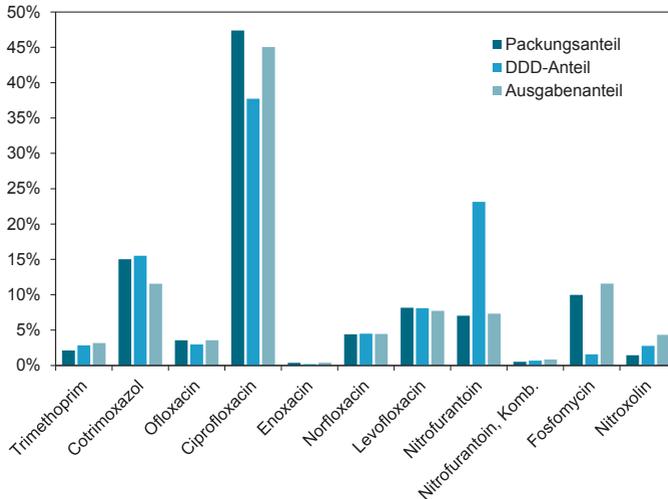
**Abbildung 3.2.7** Prozentuale Anteile der verordneten Packungen der einzelnen Wirkstoffe an allen verordneten Antibiotika bei HWI (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 nach Bundesland

### Verordnungen bei akuter Pyelonephritis (N10)

Auch bei der Therapie der akuten Pyelonephritis wurden 2013 am häufigsten Ciprofloxacin, Cotrimoxazol und Fosfomycin verordnet.

**Tabelle 3.2.6** Verordnungsdaten ausgewählter Wirkstoffe für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose N10 akute Pyelonephritis im Jahr 2013

ATC Antibiotika	Anzahl Versicherte	Packungen	verordnete DDD	Ausgaben in €
J01EA01 Trimethoprim	113	184	1.573	4.322
J01EE01 Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol + Trimethoprim)	1.058	1.310	8.573	15.730
J01MA01 Ofloxacin	255	309	1.641	4.864
J01MA02 Ciprofloxacin	2.975	4.131	20.836	61.328
J01MA04 Enoxacin	30	33	110	533
J01MA06 Norfloxacin	307	384	2.484	6.065
J01MA12 Levofloxacin	572	712	4.466	10.523
J01XE01 Nitrofurantoin	397	614	12.790	9.988
J01XE51 Nitrofurantoin, Kombinationen	38	46	375	1.142
J01XX01 Fosfomycin	682	870	870	15.771
J01XX07 Nitroxolin	88	126	1.528	5.903
<b>Summe</b>		<b>8.719</b>	<b>55.244</b>	<b>136.169</b>

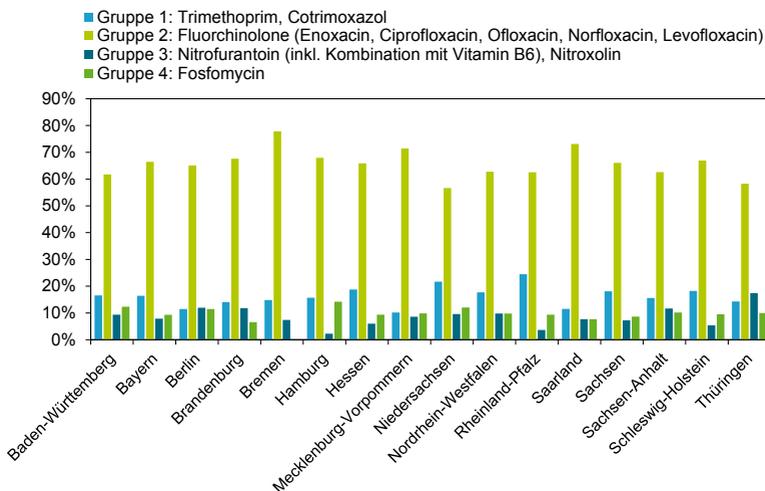


**Abbildung 3.2.8** Prozentuale Anteile der verordneten Packungen, DDD und der Ausgaben der einzelnen Wirkstoffe an allen verordneten Antibiotika bei akuter Pyelonephritis (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013

47,3% der verordneten Packungsmenge gehen auf Ciprofloxacin zurück. Chinolone machen insgesamt 63,9% der verordneten Packungen aus, Cotrimoxazol 15,0% und Fosfomycin etwa 10%. Nitroxolin zeigt einen Ausgabenanteil von 4,3% bei einem Packungsanteil von gerade mal 1,5%. Eine DDD Nitroxolin kostete im Durchschnitt 3,86 Euro, während eine DDD Ciprofloxacin 2,94 Euro und eine DDD Cotrimoxazol lediglich 1,83 Euro kosteten.

Die Verordnungen im Zusammenhang mit der Diagnose „akute Pyelonephritis“ verteilen sich relativ gleichmäßig auf alle Altersgruppen, wobei die meisten auf die Altersgruppe der 20- bis 29-Jährigen entfallen. Bei den Versicherten unter 20 Jahren bzw. über 80 Jahren sind deutlich weniger Verordnungen zu finden. Bei den Versicherten unter 20 Jahren gehen die meisten Verordnungen auf Ciprofloxacin (38,3%) zurück, gefolgt von Fosfomycin (15,1%). Ciprofloxacin ist in allen Altersgruppen die am meisten

verordnete Substanz. Die Verordnungsprävalenz steigt mit dem Alter an, in der Gruppe der 30- bis 39-Jährigen erreicht sie einen Anteil von 53,8 %. Ab dem Alter von 40 Jahren sinken die Verordnungen mit steigendem Alter ab, beanspruchen aber immer noch einen Anteil von etwa 40 %. Mit zunehmenden Alter steigen dagegen die Verordnungen für Levofloxacin an, während die Verordnungen für Ofloxacin, Enoxacin und Norfloxacin relativ konstant bleiben. Die Verordnungen von Fosfomycin bei akuter Zystitis sinken mit steigendem Alter und machen ab dem Alter von 50 Jahren nur noch etwa 8 bis 9 % aus. Trimethoprim und Cotrimoxazol finden sich am häufigsten bei den unter 20-Jährigen und über 70-Jährigen, in den anderen Altersgruppen liegen sie konstant bei etwa 14 bis 16 % des Verordnungsvolumens. Einen deutlichen Verordnungsanstieg mit zunehmenden Alter zeigt sich bei Nitrofurantoin: Während es bei den unter 20-Jährigen etwa 5,0 % des Verordnungsvolumens beansprucht, sind es bei den über 80-Jährigen 12,1 % und bei den über 90-Jährigen sogar 15,4 %. Den gleichen Anstieg findet man auch bei Nitroxolin. Da beide Wirkstoffe nur zur Therapie von Infektionen der ableitenden Harnwege wie Zystitis zugelassen sind, muss hier ein Einsatz zur Reinfektionsprophylaxe chronisch rezidivierender ascendierender Harnwegsinfektionen angenommen werden.



**Abbildung 3.2.9** Prozentuale Anteile der verordneten Packungen einzelner Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika in dem jeweiligen Bundesland bei akuter Pyelonephritis (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013

Bei einer akuten Pyelonephritis wurden 2013 in allen Bundesländern vorwiegend Fluorchinolone verordnet. Deren Anteil am verordneten Packungsvolumen bei dieser Diagnose lag nur in Niedersachsen und Thüringen unter 60%. In Bremen, Mecklenburg-Vorpommern und im Saarland war er dagegen über 70%. Die zweithäufigste verordnete Antibiotikagruppe war in allen Bundesländern Trimethoprim/Cotrimoxazol, wobei Trimethoprim allein seltener verordnet wurde. In Bremen, Mecklenburg-Vorpommern und Thüringen wurde ausschließlich die Kombination Cotrimoxazol rezeptiert. Die Fosfomycin-Verordnungen beanspruchten im Mittel einen Anteil von etwa 9 bis 10% und waren am häufigsten in Baden-Württemberg, Hamburg und Niedersachsen zu finden. In Bremen fand sich keine Fosfomycin-Verordnungen bei dieser Diagnose. Nitrofurantoin (inkl. Kombination mit Vitamin B6) und Nitroxolin wurden in den neuen Bundesländern häufiger verordnet als in den alten. Im Durchschnitt

wurden 1,3 Packungen pro Versicherte verordnet, in Bremen war es eine Packung, in Saarland 1,5.

### Verordnungen bei akuter Zystitis (N30.0)

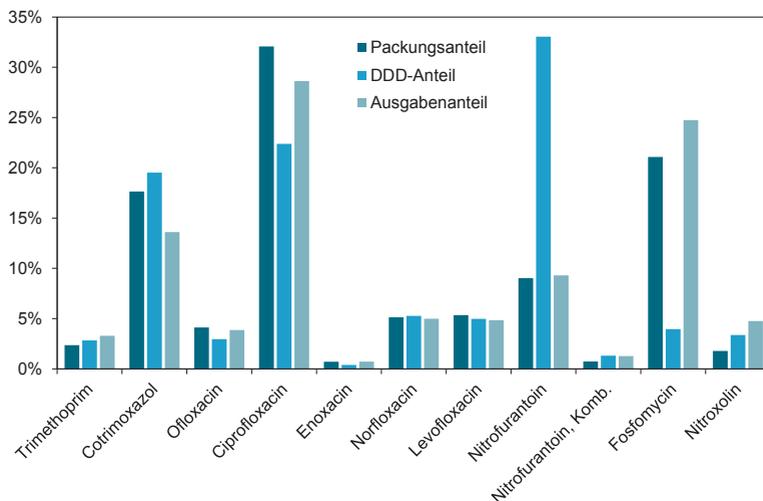
Für die Behandlung der akuten Zystitis wurden im Jahre 2013 insgesamt 104.292 Packungen der ausgewählten Wirkstoffe verordnet. Am häufigsten kamen Ciprofloxacin, Cotrimoxazol und Fosfomycin zum Einsatz, wobei bei dieser Indikation Fosfomycin das Cotrimoxazol deutlich überholt hat. Über 20 % der verordneten Packungen entfielen auf Fosfomycin.

**Tabelle 3.2.7** Verordnungsdaten ausgewählter Wirkstoffe für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose N30.0 akute Zystitis im Jahr 2013

ATC Antibiotika	Anzahl Versicherte	Packungen	verordnete DDD	Ausgaben in €
J01EA01 Trimethoprim	1.908	2.458	15.708	52.875
J01EE01 Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol + Trimethoprim)	14.797	18.404	108.435	219.002
J01MA01 Ofloxacin	3.537	4.297	16.441	62.213
J01MA02 Ciprofloxacin	23.809	33.442	124.363	460.765
J01MA04 Enoxacin	656	745	2.193	11.540
J01MA06 Norfloxacin	4.277	5.348	29.259	80.403
J01MA12 Levofloxacin	4.356	5.576	27.626	77.859
J01XE01 Nitrofurantoin	6.256	9.406	183.580	149.717
J01XE51 Nitrofurantoin, Kombinationen	550	773	7.282	20.538
J01XX01 Fosfomycin	17.130	21.982	21.982	398.416
J01XX07 Nitroxolin	1.317	1.861	18.708	76.693
<b>Summe</b>		<b>104.292</b>	<b>555.577</b>	<b>1.610.021</b>

Bei der akuten Zystitis wurden deutlich weniger Chinolone und auch weniger Nitrofurantoin als bei der akuten Pyelonephritis verordnet. Hier standen die Verordnungen von Fosfomycin und Cotrimoxazol im Vordergrund.

Die meisten Verordnungen im Zusammenhang mit der Diagnose „akute Zystitis“ entfielen auf die Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen, die wenigsten bei den Versicherten über 90 Jahren sowie unter 20 Jahren. Die Verordnungsprävalenz verändert sich – sie steigt ab dem Alter von 40 Jahren deutlich an. Bei den Versicherten unter 20 Jahren gehen die meisten Verordnungen auf Fosfomycin zurück, während in allen anderen Altersgruppen Ciprofloxacin am häufigsten verordnet wurde. Insgesamt entfallen auf Fosfomycin etwa 30% der verordneten Packungen bei akuter Zystitis bei den unter 40-Jährigen aus, während die Verordnungen mit steigendem Alter deutlich abnehmen und bei den 80- bis 89-Jährigen nur noch 12,7% ausmachen. Verordnungen von Trimethoprim und Cotrimoxazol finden sich am häufigsten bei den unter 20-Jährigen und über 70-Jährigen, in den anderen Altersgruppen liegen sie konstant bei etwa 20% des Verordnungsvolumens. Einen deutlichen Verordnungsanstieg mit steigendem Alter zeigt Nitrofurantoin: Während bei den unter 20-Jährigen etwa 5,5% des Verordnungsvolumens anfallen, sind es bei den über 80-Jährigen 14,5% und bei den über 90-Jährigen sogar 15,7%. Den gleichen Anstieg findet man auch bei Nitroxolin.



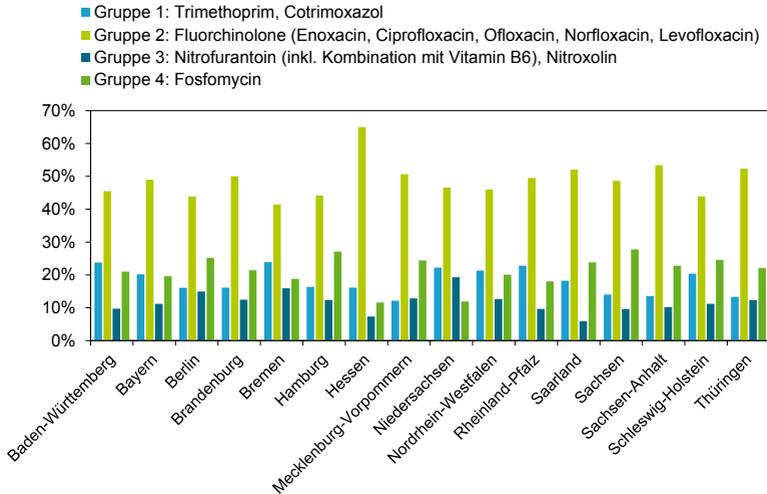
**Abbildung 3.2.10** Prozentuale Anteile der verordneten Packungen, DDD und der Ausgaben der einzelnen Wirkstoffe an allen verordneten Antibiotika bei akuter Pyelonephritis (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013

Etwa ein Drittel der verordneten Packungen bei akuter Zystitis entfiel 2013 auf den Wirkstoff Ciprofloxacin, 21,0% auf Fosfomycin und 17,6% auf Cotrimoxazol. Trimethoprim allein wurde kaum noch verordnet. Am teuersten waren Fosfomycin mit 18,12 Euro pro DDD und Enoxacin mit 5,26 Euro pro DDD. Am günstigsten war eine DDD Nitrofurantoin mit 0,82 Euro, dessen Kombination mit Vitamin B6 erzielte mehr als die dreifachen Ausgaben pro DDD mit 2,82 Euro.

### Regionale Unterschiede

Etwa die Hälfte aller Verordnungen bei akuter Zystitis im Jahr 2013 geht auf Fluorchinolone zurück. Am höchsten ist deren Anteil mit etwa 53% in Thüringen und Sachsen, am niedrigsten in Bremen mit 41%. Fosfomycin wurde in den meisten Bundesländern häufiger als Trimethoprim/Cotrimoxazol verordnet, am häufigsten in Sachsen, Hamburg und Berlin

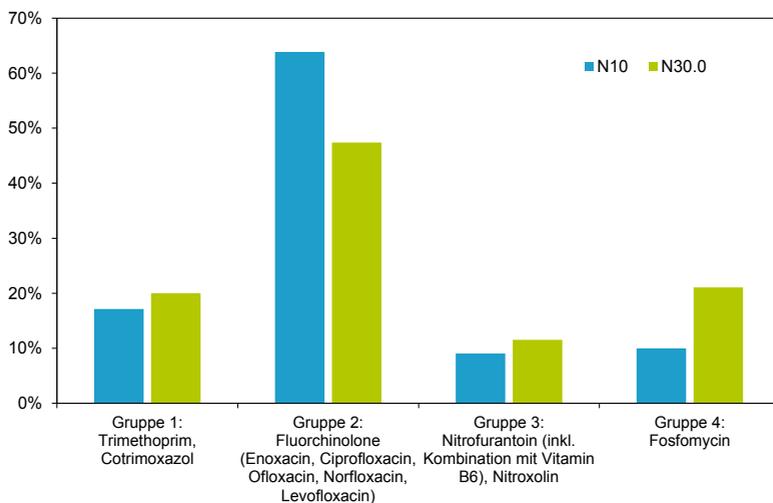
und am wenigsten in Niedersachsen, Hessen und Bremen. Nitrofurantoin (inkl. Kombination mit Vitamin B6) und Nitroxolin haben den höchsten Verordnungsanteil in Niedersachsen und Bremen mit 19,3% bzw. 15,9%, und den niedrigsten in Saarland mit 5,9% erzielt.



**Abbildung 3.2.11** Prozentuale Anteile der verordneten Packungen einzelner Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika in dem jeweiligen Bundesland bei akuter Zystitis (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013

### Vergleich akute Zystitis vs. akute Pyelonephritis

Während zur Therapie der akuten Pyelonephritis deutlich häufiger Fluorchinolone als bei der akuten Zystitis eingesetzt werden, wird bei der Blasenentzündung doppelt so häufig Fosfomycin wie bei der Nierenbeckentzündung verordnet. Etwa 20% werden bei beiden Krankheitsbildern mit Cotrimoxazol/Trimethoprim behandelt.



**Abbildung 3.2.12** Prozentuale Anteile der verordneten Packungen einzelner Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei akuter Pyelonephritis und bei akuter Zystitis (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013

## Fazit

Die Prävalenz der akuten Zystitis ist 2013 im Vergleich zum Vorjahreszeitraum kaum gestiegen. So hatten lediglich 1,6 bis 1,7 % der weiblichen Versicherten ab 12 Jahren mindestens eine Diagnose „akute Zystitis“ im Ein-Jahreszeitraum. Demgegenüber steht ein Anstieg des Anteils der Versicherten mit einer antibiotischen Therapie aufgrund dieser Diagnose von etwa 3 %. Noch seltener kommt die akute Pyelonephritis vor. Davon sind etwa 0,2 % der weiblichen Versicherten im Alter ab 12 Jahren betroffen. Zwischen den Jahresprävalenzen für 2012 und 2013 finden sich keine Unterschiede. Der Anteil der antibiotischen Therapie ist auch bei dieser Diagnose um etwa 3 % gestiegen. Die gleichen Änderungen finden sich auch bei der Diagnose Harnwegsinfektion (N39.0): Die Prävalenz liegt konstant bei etwa 7 %, der Anteil der Antibiosen stieg aber ebenfalls um 3 %. Die Ergebnisse zeigen somit einen steigenden Trend der antibiotischen

Behandlung solcher Infektionen, der v. a. bei der akuten Zystitis und den nicht näher lokalisierten HWI nicht nachvollziehbar ist. Fragwürdig ist auch der auffällig hohe Verordnungsanteil der Chinolone bei der Therapie der akuten Blasenentzündung. Chinolone können in dieser Indikation allenfalls als Mittel der Reserve akzeptiert und toleriert werden. Die Verordnungsdaten zeigen allerdings eindeutig keine solche Ausnahmeanwendung. Angesichts der aktuellen Studienlage sind auch die steigenden Verordnungszahlen von Fosfomycin zu hinterfragen. Zu dieser Entwicklung könnten einerseits die nicht klar differenzierten Empfehlungen der Leitlinien und andererseits auch subjektive Präferenzfaktoren wie z. B. die „Bequemlichkeit“ der Einmaldosis beigetragen haben. Die breite ambulante Anwendung könnte in den nächsten Jahren die Resistenzlage bei Fosfomycin deutlich verschlechtern, sodass dieses Antibiotikum nicht mehr als parenterale Therapieoption bei multiresistenten Keimen zur Verfügung stünde. Unsere Ergebnisse legen daher eine dringende Überarbeitung und Konkretisierung der Leitlinienempfehlungen nahe, damit nicht durch unnötige Antibiotikaverordnungen die Resistenzsituation weiter verschlechtert wird. In diesem Zusammenhang sollten auch nicht nur die Ärztinnen und Ärzte, sondern auch die Versicherten in die Vermittlung adäquater Informationen eingebunden werden. So ist es sicherlich ein bedenkenswerter Schritt, Leitlinien für Patientinnen und Patienten in einer verständlichen Form vorzulegen (siehe z. B. die DEGAM-Leitlinie für Patienten „Brennen beim Wasserlassen“ (DEGAM, 2009b)). Dabei sollte der Aspekt berücksichtigt werden, dass Patienten nicht weniger, sondern anders formulierte Informationen benötigen. Mit solchen Informationen könnten auch Hinweise auf präventive Maßnahmen zur Vermeidung von Harnwegsinfektionen und nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten bei den auftretenden Symptomen vermittelt werden. Nicht in jedem Fall sind nämlich Antibiotika erforderlich – auch dieser Aspekt könnte zur Vermeidung unnötiger Antibiotikaverordnungen beitragen.

Bei den Infektionen der Harnwege zeigt sich insgesamt ein sehr inhomogenes Bild: Es liegen diverse Leitlinien und Therapieempfehlungen vor, die oftmals sehr widersprüchlich sind. Um bei einer der häufigsten

bakteriellen Infektionen im ambulanten Bereich eine rationale Antibiotikatherapie zu ermöglichen, sind daher einheitliche Empfehlungen zwingend erforderlich. Diese müssen die aktuelle Resistenzsituation, aber auch die Evidenz für die eingesetzten Wirkstoffe berücksichtigen. So könnten regionale und subjektiv beeinflusste Verordnungsprävalenzen zugunsten einer rationalen Behandlung mit Antibiotika verhindert werden. Reserveantibiotika sollten sehr sparsam eingesetzt werden. Insgesamt sollte der Stellenwert der antibiotischen Therapie bei HWI insbesondere bei akuter, unkomplizierter Zystitis neu bewertet und kommuniziert werden. Gleichzeitig sollten Ärzte angehalten werden, die Möglichkeiten einer nicht antibiotischen Behandlung noch stärker und überzeugender zu propagieren, nicht immer muss der Begriff „Infektion“ auch eine antibiotische Therapie nach sich ziehen.

### 3.3 Parenterale Zubereitungen in der Onkologie – Hohe Ausgaben, noch immer wenig Transparenz

Milana Behrend, Gerd Glaeske

Während die Verordnungen onkologischer Fertigarzneimittel seit vielen Jahren auf der Basis von Krankenkassendaten sowohl in Bezug auf die Mengen wie auf die Kosten transparent dargestellt werden können, sind exakte Daten bezüglich des Anteils von parenteralen Zubereitungen für die Anwendung in der Onkologie noch wenig verfügbar. Bei diesen Rezepturen handelt es sich um Arzneimittel, in denen onkologisch angewendete Wirkstoffe entsprechend der Körperoberfläche und/oder dem Gewicht des Patienten laut Arztrezept zumeist mit Kochsalzlösung verdünnt und damit speziell für den jeweiligen Patienten angefertigt werden.

Im Arzneiverordnungs-Report 2014 (Schwabe & Paffrath, 2014, S. 822) heißt es zu diesem Thema: „Bisher wurden im Arzneiverordnungs-Report die Verordnungen onkologischer Fertigarzneimittel analysiert. Sie hatten 2012 ein Verordnungsvolumen von 17 Mio. definierten Tagesdosen (DDD) mit Nettokosten von 700 Mio. Euro. Gleichzeitig hat jedoch eine separate Analyse gezeigt, dass parenterale Zytostatikazubereitungen und in der Onkologie eingesetzte Infusionslösungen ein wesentlich höheres Verordnungsvolumen (38 Mio. DDD) und deutliche höhere Umsätze (2,3 Mrd. Euro) erreichen. Diese gesonderte Auswertung war aufgrund der 2010 eingeführten gesetzlichen Auskunftspflicht für die Herstellung von Rezepturarzneimitteln erstmals für 2012 möglich (§ 300 Abs. 3 SGB V).“ In diesem Passus des § 300 SGB V wird Folgendes geregelt:

„(3) Der Spitzenverband Bund der Krankenkassen und die für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildete maßgebliche Spitzenorganisation der Apotheker regelt in einer Arzneimittelabrechnungsvereinbarung das Nähere insbesondere über

1. die Verwendung eines bundeseinheitlichen Kennzeichens für das verordnete Fertigarzneimittel als Schlüssel zu Handelsname, Hersteller, Darreichungsform, Wirkstoffstärke und Packungsgröße des Arzneimittels,
2. die Einzelheiten der Übertragung des Kennzeichens und der Abrechnung, die Voraussetzungen und Einzelheiten der Übermittlung der Abrechnungsdaten im Wege elektronischer Datenübertragung oder maschinell verwertbar auf Datenträgern sowie die Weiterleitung der Verordnungsblätter an die Krankenkassen, spätestens zum 1. Januar 2006 auch die Übermittlung des elektronischen Verordnungsdatensatzes,
3. die Übermittlung des Apothekenverzeichnisses nach §293

Bei der nach Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 genannten Datenübermittlung sind das bundeseinheitliche Kennzeichen der Fertigarzneimittel in parenteralen Zubereitungen sowie die enthaltenen Mengeneinheiten von Fertigarzneimitteln zu übermitteln. Satz 2 gilt auch für Fertigarzneimittel, aus denen wirtschaftliche Einzelmengen nach § 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 abgegeben werden. Für Fertigarzneimittel in parenteralen Zubereitungen sind zusätzlich die mit dem pharmazeutischen Unternehmer vereinbarten Preise ohne Mehrwertsteuer zu übermitteln. Besteht eine parenterale Zubereitung aus mehr als drei Fertigarzneimitteln, können die Vertragsparteien nach Satz 1 vereinbaren, Angaben für Fertigarzneimittel von der Übermittlung nach den Sätzen 1 und 2 auszunehmen, wenn eine Übermittlung unverhältnismäßig aufwändig wäre.“

Bisher wurden die Ausgaben für parenterale Zytostatikazubereitungen und in der Onkologie eingesetzte Infusionslösungen nur selten gesondert ausgewiesen, die Gesamtausgaben in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die auf der Basis von Routinedaten mit Fertigarzneimitteln ausgewiesen wurden, waren daher nicht vollständig. Daher wird in diesem Arzneimittelreport der Anteil dieser Rezepturen gesondert ausgewertet und nach Wirkstoffen differenziert dargestellt.

Die Abgabe von parenteralen Zubereitungen macht also in der Zwischenzeit einen hohen Ausgabenanteil in der onkologischen Therapie aus. Seit dem Jahre 2004 haben sich die Ausgaben für diese Rezepturen nahezu verdreifacht. Die Versorgung der Patienten mit parenteralen Zubereitungen in der Onkologie findet durch Krankenhausapotheken, durch große, aus Apotheken entstandene pharmazeutische Herstellungsbetriebe (z. B. ZytoService) und eine relativ kleine Anzahl von Apotheken (ca. 300) statt.

Mittlerweile ist die letzte Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) in Kraft getreten. Ziel dieser AMG Novelle war es unter anderem, für öffentliche Apotheken und Krankenhausapotheken gleiche Regelungen für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie zu schaffen. Versorgungsverträge zwischen den Krankenkassen und einzelnen Apotheken in der Onkologie beziehen sich zukünftig nicht mehr nur auf „Zytostatika“, sondern erfassen auch andere parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln, die in der onkologischen Behandlung eingesetzt werden. Durch diese Ergänzung können Versorgungsverträge auch für biotechnologische Fertigarzneimittel abgeschlossen werden. Die Preisgestaltung für Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln ist durch die Änderung des § 129/§ 129a SGB V im Juli 2009 auf eine neue Grundlage gestellt worden. Demnach existieren nun drei Wege der Preisgestaltung:

- Apotheken können bei parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie Vereinbarungen mit den Krankenkassen treffen (§ 129 Abs. 5 SGB V)
- Preise können zwischen der Spitzenorganisation der Apotheken und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen vereinbart werden
- Apotheker berechnen den tatsächlichen Einkaufspreis. Dieser Preis darf dabei nicht höher liegen, als der Apothekenabgabepreis, der sich aus der Arzneimittelpreisverordnung abzüglich des Herstellerrabatts von 7 % ergibt, den Apotheken an Krankenkassen weitergeben müssen (§ 130a Abs. 1 SGB V).

Um eine höhere Kosten- bzw. Preistransparenz zu schaffen und Einkaufsvorteile bzw. Rabatte, die zwischen dem Apotheker und dem Hersteller ausgehandelt wurden, an die Krankenkassen bzw. die Versicherten weiterzugeben, ist eine Regelung eingeführt worden, die die Krankenkassen bzw. ihre Verbände ermächtigt, Auskunft seitens der Apotheker und Hersteller über ihre Preisverhandlungen einzuholen. Eine gesetzliche Klarstellung, dass pharmazeutische Herstellungsbetriebe, die Zytostatikazubereitungen für andere Apotheken herstellen, ebenfalls zur Preisauskunft gegenüber den Krankenkassen verpflichtet sind, wäre zu begrüßen. Denn nur so kann verhindert werden, dass die Weitergabe von Einkaufsvorteilen durch Zwischenschaltung eines eigenen Herstellungsbetriebes umgangen wird. Krankenhausapotheken können erst dann verordnete Arzneimittel an Ambulanzen abgeben, wenn eine Vereinbarung mit den Krankenkassen nach § 129a SGB V besteht. Die Preisoffenlegung, die von den Krankenkassen eingefordert werden kann, gilt auch für Krankenhausapotheken. Die Einführung dieser neuen Regelung birgt allerdings die Gefahr, der Öffnung der Krankenhäuser für die ambulante Behandlung (§ 116b SGB V) entgegenzuwirken, die zur Sicherstellung der ambulanten Versorgung gerade für schwere Erkrankungen wie Krebs gefordert wird. Den Apotheken entstehen in der Herstellung von parenteralen Zubereitungen Kosten durch die Einhaltung von Sicherheits- und Hygienevorschriften, die bei der Herstellung steriler Arzneimittel beachtet werden müssen (u. a. Good Manufacturing Practice-Leitlinie zur Herstellung steriler Arzneimittel). Ein zusätzlicher Kostenfaktor ist das Vorhalten eines Warenlagers, um eine unmittelbare und umgehende Patientenversorgung zu gewährleisten. Die gesetzlichen Herstellerrabatte nach § 130b SGB V gelten auch für Fertigarzneimittel, die in parenteralen Zubereitungen verwendet werden. In diesem Kontext wird u. a. eine zweite Kundennummer für die Krankenhausapotheken diskutiert (eine für stationär verabreichte Arzneimittel, eine andere für ambulante, wobei für die letztgenannte identische Konditionen wie für öffentliche Apotheken gelten sollen).

Wenn es allerdings in der Gesetzesbegründung heißt, dass öffentliche Apotheken im Einkauf den Krankenhausapotheken gleichgestellt werden,

muss es auch auf der Ertragsseite Gleichberechtigung geben, dafür werden folgende Regelungen vorgeschlagen:

- Für öffentliche und Krankenhausapotheken gelten gleiche Bedingungen, die gemeinsam zwischen der Deutschen Krankenhausgesellschaft, dem Deutschen Apothekerverband und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen ausgehandelt werden. In erster Linie geht es hierbei um eine auskömmliche Pauschale für die Herstellung und die begleitende pharmazeutische Dienstleistung und nicht um die Honorierung von Einkaufsverhandlungen.
- Aus Qualitätsgesichtspunkten und um der Verschwendung von Ressourcen vorzubeugen, wäre die wohnortnahe Versorgung von Krebspatienten zu stärken. Daher ist zu wünschen, dass die Versorgung mit parenteralen Zubereitungen in der Onkologie in einem engen Zeitfenster, d. h. unverzüglich, zu erfolgen hat. Es bedeutet eine Verschwendung von Ressourcen, wenn Zytostatika und biotechnologisch hergestellte Proteine, z. B. monoklonale Antikörper, über lange Wege transportiert und eventuell verworfen werden, weil aktualisierte Laborwerte die Behandlung nicht mehr erlauben. Die Frage nach der mikrobiellen Stabilität aseptischer Zubereitungen wurde von innovativen pharmazeutischen Herstellungsbetrieben in der Zwischenzeit gelöst. Bei entsprechender Logistik wird trotz alledem weder von Aufsichtsbehörden noch von verantwortlichen ApothekerInnen und Ärzten kein Problem mehr darin gesehen, Rezepturen auch überregional herzustellen. Die Voraussetzung muss aber sein, dass Patientinnen und Patienten keinen Behandlungsverzug durch die Belieferungszeit erleiden.
- Ein einheitliches System zum Umgang mit Arzneimittelnebenwirkungen und zur Vermeidung von lebensbedrohlichen Medication Errors würde ebenfalls zu einer Qualitätsverbesserung führen. Zudem ist es erforderlich, eine kompetente und speziell für den onkologischen Bereich qualifizierte Beratung vorzuhalten, die Ärzte und

Patienten informiert und z. B. im Hinblick auf Dosierungen oder Interaktionen entsprechende Daten vorhält (s. hierzu S. 159 ff).

Insofern ist dieser Versorgungsbereich ein wichtiges Thema für die Versorgungsforschung in der Onkologie, Routinedaten, die in den Krankenkassen wie der BARMER GEK anfallen („administrative Daten“) tragen damit zur Transparenz, zur Qualitätssicherung und zu Effektivitätssteigerung in diesem Bereich der Versorgung bei. Es geht vor allem um die Absicherung des patientenorientierten Nutzens, der unter Alltagsbedingungen erreicht werden soll. Therapien (z. B. Arzneimitteltherapien und chirurgische Eingriffe) sind ebenso wie die Struktur der Einrichtungen – in denen, wie in diesem Falle, Arzneimittel für die Versorgung von Patientinnen und Patienten hergestellt werden – entscheidend für das Wohlergehen aller in diesem System betroffenen Menschen.

### Versorgungsforschung in der onkologischen Arzneimittelversorgung

Was bedeuten diese Überlegungen für den Bereich der Onkologie? Hierzu nur einige wenige beispielhafte Hinweise: Die rasant steigenden Kosten für Krebstherapien durch die Anwendung von Biopharmazeutika stellen eine Herausforderung für die Finanzierung durch die Gesetzliche Krankenversicherung dar. In Deutschland führen bestimmte einzelne Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, zu einer erheblichen finanziellen Belastung des Versorgungssystems: Jahresbehandlungskosten von 30.000 bis 60.000 Euro, aber auch darüber (z. B. Therapien mit Lenalidomid, die Jahreskosten über 100.000 Euro verursachen) sind durchaus üblich. Der patientenorientierte Nutzen vieler neuer Therapien bleibt allerdings trotz hoher Preise unmittelbar nach der Zulassung unklar – die Kosten wachsen in vielen Bereichen schneller als die Nutznachweise (Ludwig, 2008). Dieser Zusammenhang ist umso wichtiger, als der Anteil der Krebserkrankungen mit dem demografischen Wandel größer werden wird und damit die Behandlungshäufigkeiten ansteigen werden. Aus den Bevölkerungsprognosen und unter Berücksichtigung von alters- und geschlechtsspezifischen Erkrankungswahrscheinlichkeiten lässt sich mit einer gewissen Plausibi-

lität voraussagen, dass die Anzahl der Krebsneuerkrankungen im Jahr 2050 im Vergleich zu 2006 für Männer um 44 % bis 54 % ansteigen wird. Für Frauen liegt die Anzahl niedriger (22 % bis 38 %). Insgesamt wird sich die Anzahl der jährlich an Krebs neuerkrankten Patienten von rund 461.000 im Jahre 2007 bis 2050 um 160.000 bis 200.000 erhöhen (Glaeske, 2008; Glaeske et al., 2010; Beske et al., 2009). Damit steigen aber auch die Ausgaben für Arzneimittel und Rezepturen, die in der Onkologie angewendet werden. Aus diesem Grunde und wegen der vielfältigen Probleme, die in der Zwischenzeit gerade im Bereich der Rezepturen in den letzten Jahren bekannt geworden sind, beschäftigt sich dieser Report mit diesem Thema.

Dass daneben andere Probleme in der onkologischen Versorgung bestehen, soll allerdings nicht unerwähnt bleiben: Zahlreiche industrieunabhängige Analysen haben verdeutlicht, dass die Datenlage bzw. die beste verfügbare Evidenz über den Nutzen und die Risiken neuer Wirkstoffe in der Onkologie häufig unbefriedigend ist. Auch dies ist relevant im Hinblick auf die Rezepturen, denn schließlich werden auch solche Wirkstoffe in individuellen Zubereitungen für Patientinnen und Patienten eingesetzt.

### Zum Wirksamkeitsnachweis von Onkologika

Die vor der Zulassung durchgeführten klinischen Studien der Phase-II bzw. -III, in denen die Wirksamkeit unter definierten Bedingungen geprüft wird (Efficacy), sind für den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit neuer Arzneimittel unter Alltagsbedingungen (Effectiveness) eher wenig aussagekräftig (Glaeske, 2012a). Gründe hierfür sind u. a. das Design klinischer Studien (z. B. wenn die Vergleichsintervention nicht der gegenwärtigen Standardbehandlung entspricht), zu strenge Einschlusskriterien (z. B. ältere Patienten und/oder Patienten mit Komorbidität werden ausgeschlossen, ebenso Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion), die Auswahl der Endpunkte in den Studien sind zumeist nicht patientenrelevant (z. B. ohne Messung der Lebensqualität) und die Untersuchungszeiträume sind auf wenige Wochen oder Monate begrenzt (Ludwig, 2009; Ludwig et al., 2009). Kritisiert wird auch der häufig vor-

zeitige Abbruch klinischer Studien nach Zwischenanalysen, daraus resultiert oft genug eine Überschätzung der Wirksamkeit und eine gleichzeitige Unterschätzung der unerwünschten Wirkungen (Apolone et al., 2008). Dies führt dann zu einer positiven Darstellung in Abstracts oder auf Kongressen, während die endgültigen Publikationen oft erst sehr viel später erscheinen (im Median nach 22 Monaten) (Apolone et al., 2008). In vielen Studien werden zudem Surrogatparameter wie Ansprechraten oder die Zeit bis zum Progress der Erkrankung als Endpunkte genutzt. Zulassungen auf dieser Ebene und zu diesem Zeitpunkt bieten aber keine ausreichend sicheren Aussagen zur Verbesserung der Prognose oder zur Lebensqualität von Patientinnen und Patienten (Apolone et al., 2005; Glaeske, 2012b). Viele Studien lassen eine ausreichend sichere Bestimmung des Zusatznutzens, wie er im Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) als Nachweis gefordert wird, schon aus diesen Gründen nicht zu, vielfach werden Ansprechraten dargestellt, aber eher selten das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt (Bertele et al., 2007). Wenn nur in sechs von 16 Studien der neue Wirkstoff mit einer aktiven Kontrollsubstanz verglichen wurde, so das Ergebnis einer Untersuchung von van Luijn et al. (2006) (ähnlich auch Eichler et al., 2008), kann eine evidenzbasierte Bewertung des Zusatznutzens zum Zeitpunkt der Zulassung häufig nicht vorgenommen werden. Neben diesen Defiziten in klinischen Studien, die einen patientenorientierten Nutzen bei der Zulassung nur schwerlich bestimmen lassen, müssen andere Einflüsse berücksichtigt werden:

- Es gibt in der Onkologie eine Reihe von Studien, die deutliche Unterschiede zu Ergebnissen und Schlussfolgerungen von klinischen Studien zeigen, die herstellerfinanziert oder öffentlich gefördert wurden: In der Regel wird der Experimentalarm in herstellergesponserten Studien zumeist zum neuen Standard deklariert (Djullbegovic et al., 2000; Peppercorn et al., 2007).
- Die beschleunigte Zulassung, in einem Indikationsgebiet wie der Onkologie typisch, um Patientinnen und Patienten möglichst rasch eine als besser deklarierte Therapie anbieten zu können, hat durchaus ei-

nen Nachteil bezüglich der Kenntnis der unerwünschten Wirkungen – die bis dahin behandelten Patientenpopulationen sind einfach zu klein, um z. B. seltene, aber gravierende unerwünschte Wirkungen erkennen zu können. Eine kürzlich veröffentlichte Studie hat errechnet, dass die Anwendung von Biologicals innerhalb von 10 Jahren nach ihrer Marktzulassung mit einer Wahrscheinlichkeit von 29% eine regulatorische Reaktion der Zulassungsbehörden auslöst (Giezen et al., 2008). Auf die sehr teuren biotechnologisch produzierten Arzneimittel (und hierzu gehören auch viele im onkologischen Bereich angewendete Mittel) entfällt die größte Anzahl von Risikoberichten an die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA, obwohl die Mittel nur einen kleinen Anteil der verschriebenen Arzneimittel ausmachen (Moore et al., 2007).

Fazit dieser Überlegungen ist daher, dass es zum Zeitpunkt der Zulassung zahlreiche offene Fragen gibt (z. B. Zeitpunkt des Beginns einer systemischen Therapie, geeignete Dosierung, Sequenz der Therapie in First- bzw. Second-Line, Berücksichtigung von Lebensqualität und Symptomkontrolle als patientenrelevante Parameter, gesundheitsökonomische Aspekte), die in Studien nach der Zulassung, in Studien der Versorgungsforschung und im Vergleich zu den bisher bevorzugten Therapieoptionen (Comparative Effectiveness Research) beantwortet werden müssen. Solche Studien dürfen nur unter kontrollierten Bedingungen stattfinden, dazu gehören nicht nur klare Vorgaben zur Auswahl der Studienteilnehmer, sondern auch klare Anforderungen an die Qualifikation der Behandler und der Strukturen, in denen die Behandlung stattfindet (z. B. ambulante onkologische Schwerpunktpraxen mit einem adäquaten Dokumentations- und Evaluationssystem oder Behandlungszentren). Die in Zukunft beste Möglichkeit zur Absicherung einer effizienten onkologischen Arzneimittelversorgung wird in der Bildung von nationalen, überregionalen und regionalen Krebszentren gesehen, die eng miteinander vernetzt sind. In diesen Zentren werden klinische Studien zur Arzneimittelversorgung u. a. geplant und durchgeführt. Diese Zentren haben zur Aufgabe, mit Hilfe von methodisch anspruchsvollen Studien der Versorgungsforschung

eine Optimierung der Versorgungsstrukturen zu erzielen („Therapieoptimierungsstudien“). Strukturen, Prozesse und Akteure (medizinisches Personal) sind regelmäßig hinsichtlich der Qualität unter Nutzung von „belastbaren und sprechenden“ Qualitätsindikatoren zu überprüfen. Hierdurch wird gewährleistet, dass Unter-, Fehl- und Überversorgungen weitestgehend vermieden werden. Insbesondere finanzielle Verschwendung und patientenbelastende Therapien durch die nutzlose Anwendung von Onkologika lassen sich in solchen Netzwerken weitestgehend vermeiden, zumindest aber verringern. Mit solchen Strukturen verbundene Bonus- und Malus-Regeln im Sinne von Pay-for-Performance (P4P) könnten den Anreiz für eine patientenorientierte Versorgungsqualität erhöhen. Und schließlich: In der onkologischen Versorgung sollte es neben der AMNOG-Frühbewertung eine Spätbewertung für die jeweiligen Wirkstoffe nach drei Jahren unter Berücksichtigung der Erfahrungen aus der Patientenversorgung geben. Besonders ältere und multimorbide Patienten sind in klinischen Studien unterrepräsentiert, andererseits spiegelt dieses Kollektiv aber die Versorgungsrealität wider und wird in der Zukunft mehr und mehr Bedeutung gewinnen (Talarico et al., 2004). Die gegebenen Rahmenbedingungen machen die Entwicklung und wissenschaftliche Begleitung von Konzepten notwendig, die eine hochwertige Versorgung bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Lebensqualität und der von den Patienten dargestellten Behandlungsergebnissen (Patient Reported Outcomes; PROs) sicherstellen (Scharnetzky et al., 2009).

Im Rahmen solcher Studien wird letztlich aufgrund des Vergleichs von bewährten und neuen Therapieverfahren entschieden werden können, mit welchen Maßnahmen die bestmögliche Therapie unter den Aspekten therapeutische Wirksamkeit, Angemessenheit und Lebensqualität erreicht werden kann. Im Bereich der onkologischen Rezepturen fehlt eine solche Versorgungsforschung bisher gänzlich, sie sollte dringend begonnen werden. Die BARMER GEK ist die erste Krankenkasse, die solche Daten in einer Übersicht vorstellt.

## Zytostatika-Verordnungen und Rezepturen 2014

In jedem Jahr erkranken in Deutschland etwa 500.000 Menschen an einer Krebserkrankung. Die Häufigkeiten für die verschiedenen Krebsarten sind geschlechtsspezifisch unterschiedlich. Bei Männern kommt der Prostatakrebs am häufigsten vor, bei Frauen der Brustkrebs. Darmkrebs und Lungenkrebs folgen – für beide Geschlechter gleich – auf Rang zwei und drei. Bei den Frauen sind Krebserkrankungen der Fortpflanzungsorgane auf Platz vier und fünf, bei den Männern finden sich Harnblasen- und Magenkrebs auf diesen Positionen (s. Tabelle 3.3.1).

**Tabelle 3.3.1** Krebserkrankungen nach Geschlecht

Position	Krebsart	2006	2008	2010
Männer				
1	Prostatakrebs	60.120	63.440	65.830
2	Darmkrebs	36.300	35.350	33.800
3	Lungenkrebs	32.500	33.960	35.040
4	Harnblasenkrebs	19.360	11.460	11.350
5	Magenkrebs	10.620	9.210	9.150
Frauen				
1	Brustkrebs	57.970	71.660	70.340
2	Darmkrebs	32.440	30.040	28.630
3	Lungenkrebs	14.600	15.570	17.030
4	Gebärmutterkörperkrebs	11.140	11.280	11.550
5	Krebserkrankung der Ovarien und Adnexe	9.670	7.790	7.790

Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft, 2014

Zur Therapie dieser Patientinnen und Patienten werden sowohl Fertigarzneimittel eingesetzt, aber auch speziell angefertigte Rezepturen. Die Tabelle 3.3.2 listet zunächst die ausgabenstärksten Wirkstoffe auf, die in Fertigarzneimitteln vorkommen, die aber auch als Rezepturwirkstoffe genutzt werden.

**Tabelle 3.3.2** Ausgabenstärkste Wirkstoffe in Fertigarzneimitteln, die auch in Rezepturen verarbeitet werden im Jahr 2014

Rang	Wirkstoff (Präparat, Bsp.)	Ausgaben in €	Anzahl Verordnungen	verordnete DDD	Anzahl Vers.
1	Rituximab (Mabthera®)	6.503.178	2.013	50.324	664
2	Trastuzumab (Herceptin®)	5.157.470	2.101	43.161	319
3	Bevacizumab (Avastin®)	1.355.901	653	7.067	59
4	Bortezomib (Velcade®)	781.983	313	3.710	32
5	Calciumfolinat (Folinsäue-Actavis)	657.706	3.296	32.193	824
6	Vinorelbin (Vinorelbin-Actavis)	603.695	1.114	6.676	162
7	Azacitidin (Vidaza®)	300.457	190	1.906	19
8	Mesna (Uromitexan®)	229.240	3.713	17.854	2.317
9	Panitumumab (Vectibix®)	173.452	96	913	9
10	Pertuzumab (Perjeta®)	159.730	42	903	8
11	Doxorubicin (Doxo-cell®)	145.303	220	1.378	98
12	Cetuximab (Erbix®)	138.548	101	726	11
13	Etoposid (Eto-Gry®)	120.902	165	4.968	74
14	Topotecan (Hycamtin®)	85.646	81	1.139	21
15	Docetaxel (Docetaxel-Actavis)	46.380	50	697	12
16	Cyclophosphamid (Endoxan®)	25.695	672	20.756	279
17	Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)	19.522	36	247	6
18	Oxaliplatin (Oxaliplatin Kabi)	12.066	17	250	7
19	Bendamustin (Levact®)	9.156	7	74	2
20	Epirubicin (Epi Teva®)	7.748	17	319	8
21	Gemcitabin (Gemcitabin Hexal®)	7.327	52	200	10
22	Irinotecan (Irinotecan-Actavis)	5.324	7	67	2
23	Pemetrexed (Alimta®)	4.364	1	23	1
24	Carboplatin (Carboplatin-Actavis)	2.934	14	184	7
25	Cisplatin (Cisplatin Teva®)	2.791	48	385	7
26	Natriumfolinat (Oncofolic®)	2.389	5	107	1
27	Vincristin (Vincristin Hexal®)	371	13	47	8
28	Fluorouracil (5-FU medac)	155	25	330	9
<b>Gesamt</b>		<b>16.559.433</b>	<b>15.062</b>	<b>196.602</b>	<b>4.798</b>

Die genannten Wirkstoffe werden in folgenden Indikationen eingesetzt:

- Alkylanzien wie Cyclophosphamid oder Bendamustin (siehe Plätze 16 bzw. 19) werden im Rahmen von Kombinationstherapien bei hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren eingesetzt.
- Platinverbindungen wie Carboplatin oder Cisplatin (Ränge 24 bzw. 25) werden zur Behandlung von Hodenkarzinomen, von Ovarialkarzinomen oder auch von kleinzelligen Bronchialkarzinomen verordnet.
- Anthracycline wie Doxorubicin (Rang 11) und Epirubicin (Rang 20) kommen als adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom zur Anwendung.
- Topoisomerase-Hemmstoffe wie Irinotecan (Rang 22) ist für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen und wird häufig in Kombination mit 5-Fluorouracil (Rang 28) und Folsäure (Calciumfolinat, Rang 5) sowie mit Cetuximab (Rang 12) und Bevacizumab (Rang 3) verordnet.
- Antimetabolite wie 5-Fluorouracil (Rang 28) sind Bestandteil vieler Zytostatikatherapien solider Tumoren. Dies gilt auch für Gemcitabin (Rang 21).
- Taxane (Naturstoffe aus der Eibe) wie Paclitaxel (Rang 17) werden vor allem beim Mamma- und Ovarialkarzinom eingesetzt.
- Vinca-Alkaloide (Wirkstoffe aus einer Immergrünpflanze) wie z. B. in Vincristin (Rang 27) werden z. B. bei der akuten lymphatischen Leukämie angewendet.

Daneben werden viele monoklonale Antikörper in der Krebstherapie verordnet; über deren Wirkung auf Tumor-assoziierte Antigene soll das Ansprechen und das Überleben von Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen verbessert werden. Zu dieser Gruppe gehören z. B. die Wirkstoffe Rituximab (Rang 1), Trastuzumab (Rang 2), Bevacizumab (Rang 3), Panitumumab (Rang 9) oder Pertuzumab (Rang 10).

Mesna (Natrium-2-Mercaptoethansulfonat, Rang 8) (z. B. in Uromitexan®) wird zur Prophylaxe der durch andere Wirkstoffe verursachten Urotheltoxizität in der Therapie u. a. zusammen mit Cyclophosphamid angewandt. Dieser Wirkstoff wird über die Niere ausgeschieden und kann als dosislimitierende Nebenwirkung eine hämorrhagische Zystitis hervorrufen. Um diese Urothelschädigung zu verhindern, wird Mesna gleichzeitig eingesetzt.

Die genannten Wirkstoffe werden in unterschiedlicher Häufigkeit in Rezepturen eingesetzt und zum überwiegenden Anteil von onkologisch tätigen Ärztinnen und Ärzten, vor allem von Internisten und Gynäkologen, verordnet. Führend sind dabei Rezepturen mit 5-Fluorouracil und Folsäure, die häufig als Kombinationspartner bei verschiedenen Krebstherapien genutzt werden, oder auch monoklonale Antikörper wie Trastuzumab oder Bevacizumab. Paclitaxel gehört ebenfalls zu den am häufigsten in Rezepturen eingesetzten Wirkstoffen (s. Tabelle 3.3.3).

**Tabelle 3.3.3** Auswahl von Verordnungen von parenteralen  
Krebstherapeutika im Jahr 2014

Wirkstoff (Anteil davon Rezepturen)	Verordnungen			Ausgaben	
	Anzahl	Anteil	Kumulativer Anteil	in €	Anteil
Fluorouracil (99,97%)	78.308	14,96	14,96	13.073.294	3,39
Paclitaxel (99,92%)	46.814	8,94	23,90	27.950.730	7,26
Calciumfolinat (94,44%)	40.349	7,71	31,60	5.492.011	1,43
Trastuzumab (94,05%)	35.322	6,75	38,35	73.930.014	19,19
Bevacizumab (97,96%)	31.945	6,10	44,45	79.184.213	20,56
Gemcitabin (99,83%)	30.226	5,77	50,22	6.535.807	1,70
Cyclophosphamid (99,84%)	20.831	3,98	54,20	2.016.143	0,52
Carboplatin (99,93%)	20.197	3,86	58,06	4.525.453	1,17
Rituximab (89,63%)	19.418	3,71	61,76	47.442.388	12,32
Oxaliplatin (99,91%)	19.357	3,70	65,46	9.250.960	2,40
Bortezomib (98,26%)	17.999	3,44	68,90	18.754.193	4,87
Irinotecan (99,96%)	17.374	3,32	72,22	6.953.197	1,81
Bendamustin (99,96%)	16.398	3,13	75,35	5.113.192	1,33
Docetaxel (99,68%)	15.747	3,01	78,36	11.923.085	3,10
Azacitidin (98,77%)	15.422	2,95	81,30	7.615.850	1,98
Epirubicin (99,87%)	12.670	2,42	83,72	4.485.875	1,16
Doxorubicin (98,23%)	12.458	2,38	86,10	8.096.125	2,10
Cisplatin (99,54%)	10.358	1,98	88,08	1.249.868	0,32
Vinorelbin (99,95%)	9.749	1,86	89,94	1.654.576	0,43
Cetuximab (98,93%)	9.434	1,80	91,74	12.172.897	3,16
Etoposid (99,79%)	7.987	1,53	93,27	1.169.747	0,30
Mesna (82,51%)	7.832	1,50	94,76	310.899	0,08
Natriumfolinat (99,93%)	7.191	1,37	96,14	2.581.025	0,67
Pemetrexed (99,98%)	5.381	1,03	97,16	16.439.523	4,27
Topotecan (99,94%)	4.990	0,95	98,12	1.114.300	0,29
Panitumumab (97,43%)	3.737	0,71	98,83	7.067.274	1,83
Vincristin (99,65%)	3.700	0,71	99,54	373.688	0,10
Pertuzumab (98,27%)	2.428	0,46	100,00	8.729.138	2,27
<b>Gesamt (98,15%)</b>	<b>523.622</b>	<b>100,00</b>		<b>385.205.464</b>	<b>100,00</b>

Betrachtet man die Häufigkeit von Rezepturverordnungen gegenüber den Verordnungen von Fertigarzneimitteln zur Behandlung onkologischer Erkrankungen, so zeigt die Tabelle 3.3.4, dass bei den genannten Tumoren die Verordnungen von Rezepturen gegenüber den Verordnungen von Fertigarzneimitteln mit z. T. großen Unterschieden dominieren. Bei den häufigsten Krebsarten gilt:

- Beispiel Mamma-Karzinom: 2.124 Patientinnen bekommen Fertigarzneimittel, 9.412 Rezepturen.
- Beispiel Bronchial-Karzinom: 234 Patientinnen und Patienten bekommen Fertigarzneimittel, 3.363 bekommen Rezepturen.
- Beispiel kolorektale Karzinome: 292 Patientinnen und Patienten bekommen Fertigarzneimittel, 4.713 bekommen Rezepturen.
- Zur Behandlung des Prostatakarzinoms werden die Wirkstoffe Leuporelin, Triptorelin, Buserilin, Goserelin, Bicalutamid oder Abirateron angewendet. Sie werden in der Tabelle 3.3.2 jedoch nicht genannt, weil die Anzahl der Rezepturen mit diesen Wirkstoffen sehr gering ausfällt. Von den genannten Mitteln kommen auch nur die Wirkstoffe Leuporelin (173 Verordnungen) und Goserelin (141 Verordnungen) in Rezepturarzneimitteln vor.

**Tabelle 3.3.4** Diagnoseverteilung im Jahr 2013

Diagnose	Anzahl Versicherte mit Rezepturen	Anzahl Versicherte mit Fertigarzneimitteln
Bronchial-Ca	3.363	234
Gynäkologische Tumoren	2.776	120
Kolorektale Karzinome	4.713	292
Leber- und Gallen-/Gallengangs-Ca	781	28
Mamma-Ca	9.412	2.124
Non-Hodgkin-Lymphome	3.089	549
Ösophagus- und Magen-Ca	1.373	91
Pankreas-Ca	1.687	57
sekundäre Neubildungen	13.415	1.098
ungenau Lokalisation/CUP-Syndrom	3.199	291

Rezepturen spielen in der Krebstherapie offenbar eine immer größere Rolle, umso mehr ist auch eine bessere Transparenz in diesem Bereich notwendig und wichtig. Dies zeigt auch die Tabelle 3.3.3. Bei keinem der nach Verordnungen aufgeführten Wirkstoffe ist der Anteil, der in Rezepturen angewendet wird, geringer als 80 %, zumeist liegt er über 95%. Dies bedeutet aber auch, dass der Hauptanteil der Verordnungskosten bei diesen Mitteln durch Rezepturen verursacht wird. Alleine für die hier genannten Wirkstoffe fallen Verordnungskosten von 385 Mio. Euro an, die Rezepturen mit diesen Wirkstoffen machen etwa 370 Mio. Euro aus. Schon diese Ausgabenverteilung ist ein weiterer Grund dafür, den Zytostatikarezepturen in Zukunft mehr Aufmerksamkeit zu schenken als dies bisher getan wird.

### Der Blick auf die Oralie

Der abschließende Blick auf die Versorgung onkologischer Patientinnen und Patienten hat nur bedingt mit dem Thema „Rezepturen“ zu tun. Es geht dabei um die Ausweitung des Angebotes von oralen Onkologika, die derzeit bereits einen Anteil von 25 % aller in der Entwicklung befindlicher Zytostatika ausmachen sollten (Joerger, 2003). Für Versicherte der BARMER GEK werden z. B. folgende onkologisch eingesetzte Arzneimittel als orale Zubereitungsform verordnet:

**Tabelle 3.3.5** Verordnungen von oralen Fertigarzneimitteln in der onkologischen Behandlung im Jahr 2014

Wirkstoff	Anzahl Verordnungen	Anzahl Versicherte	Ausgaben in €	Anzahl Packungen	verordnete DDD
Tamoxifen	65.011	22.755	1.406.496	65.234	6.398.822
Letrozol	32.768	11.623	3.325.908	32.911	3.160.874
Anastrozol	32.441	11.411	3.427.691	32.535	3.143.834
Bicalutamid	16.902	6.796	4.432.226	17.020	1.385.880
Capecitabin	10.816	2.688	3.320.028	11.335	199.026
Abirateron	8.103	1.396	36.051.845	8.175	245.250
Temozolomid	6.263	884	10.182.649	8.991	125.043
Everolimus	5.250	601	6.587.950	6.259	280.772
Imatinib	4.734	1.148	37.144.245	5.559	263.076
Everolimus	2.877	743	14.690.765	3.168	85.200
Sunitinib	2.811	481	12.834.067	2.996	75.296
Erlotinib	2.562	636	7.021.869	2.965	80.958
Nilotinib	2.417	372	13.789.375	3.294	100.725
Enzalutamid	2.353	517	10.466.623	2.378	66.584
Mesna	2.343	1.944	175.652	2.369	12.757
Pazopanib	1.820	376	6.927.168	1.906	45.300
Sorafenib	1.322	399	6.698.253	1.375	38.500
Lapatinib	1.279	189	2.832.091	1.663	21.165
Vinorelbin	1.109	159	603.029	1.667	6.646
Chlorambucil	1.077	346	129.516	1.218	36.253
Calciumfolinat	1.053	567	173.661	1.195	8.218
Dasatinib	985	181	7.600.389	1.383	33.575
Gefitinib	832	140	3.123.508	907	27.210
Cyclophosphamid	638	268	24.392	642	20.560
Thalidomid	481	100	382.147	779	5.453
Etoposid	148	72	115.501	162	4.440
Topotecan	78	20	85.075	134	1.130
<b>Gesamt</b>	<b>206.120</b>	<b>61.729</b>	<b>183.085.496</b>	<b>215.842</b>	<b>15.805.963</b>

Es wird häufig über die Behandlungssicherheit solcher oraler Zubereitungen diskutiert, da die behandelnden Ärztinnen und Ärzte keine Kontrolle über die Adhärenz der Patienten haben wie bei der parenteralen Anwendung (z. B. im Rahmen einer Infusion). Untersuchungen zeigen aber, dass viele Patienten die orale Gabe einer parenteralen vorziehen, allerdings sind Aspekte der Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder mit Nahrungsmitteln, die richtige Einnahmezeit und Dosis in diesem Zusammenhang nicht zu vernachlässigen. Daher wird darüber diskutiert, ob man einerseits wegen der Patientensicherheit und Adhärenz, andererseits aber auch aus Effizienzgesichtspunkten solche Oralien verblistern sollte, um sie mit entsprechend aufgedruckten Hinweisen zur Einnahme patientenfreundlicher anbieten zu können. Darüber hinaus können Wochenblister angeboten werden, die vermeiden, dass bei auftretenden Unverträglichkeiten oder unerwünschten Wirkungen die sonst üblichen Packungen mit 20, 50 oder 100 Tabletten mit z. T. großen unverbrauchten Mengen entsorgt werden müssen. Dies wäre eine Verschwendung von finanziellen Ressourcen. Insofern könnte ein zeitlich abgestimmtes Blisterkonzept die Einnahme von Oralien im Hinblick auf Patientenadhärenz und -sicherheit sowie in Bezug auf die Wirtschaftlichkeit der Versorgung unterstützen. Auch dies wäre eine spezielle Rezepturzubereitung, in diesem Falle jedoch ein Aus-einzeln aus den Originalpackungen.

### Patientenorientierte pharmazeutische Beratungsbedürftigkeit onkologischer Patienten

In einer älter werdenden Gesellschaft nimmt die Zahl der Krebserkrankten immer weiter zu (RKI, 2013). Onkologische Patienten sind eine besonders betreuungsbedürftige Patientengruppe, da diese Patienten häufig mit einer komplexen Arzneimitteltherapie konfrontiert sind. Hinzu kommt, dass ein Großteil der Patienten bereits Vorerkrankungen hat, die einer kontinuierlichen Arzneimitteltherapie bedürfen (Ko & Chaudhry, 2002). Insbesondere bei älteren Patienten führt die Multimorbidität zu Polymedikation und mit steigender Zahl der einzunehmenden Arzneimittel steigen wiederum der Informationsbedarf des Patienten und das Risiko für arzneimittelbezogene Probleme.

## Entwicklung onkologischer Therapien – Orale Tumorthherapie

Durch den wissenschaftlichen Fortschritt werden onkologische Therapien immer spezifischer und individueller. Die Zahl der zur Verfügung stehenden effizienten modernen Medikamente steigt erfreulicherweise an. Wurden in der Vergangenheit onkologische Therapien häufig intravenös appliziert, so gibt es mittlerweile zunehmend oral oder per Spritze vom Patienten selbst anzuwendende Medikamente. Studien konnten zeigen, dass die meisten Patienten eine orale Therapie bevorzugen, solange diese das Ergebnis der Behandlung nicht beeinflusst (Timmers et al., 2012). Bereits ein Viertel der 400 antineoplastischen Substanzen, die sich in Zulassungsstudien befinden, sind als Arzneimittel in oraler Form geplant (Flesch & Schubert-Zsilavec, 2012).

Ausschlaggebend für eine erfolgreiche Wirkung dieser Medikamente ist eine umfassende Vorbereitung des Patienten auf die Medikamenteneinnahme und Anwendung genau nach Vorschrift des Arztes. Es gibt daher kaum eine Substanzklasse, bei der die Stärkung der Therapietreue des Patienten so komplex und wichtig ist, wie bei den oral anzuwendenden Zytostatika, insbesondere bei den neuen zielgerichteten Substanzen (small molecules).

Studien zeigen, dass die Compliance bei einer Therapie in Form von Tabletten generell stark schwankt. Es gibt offenkundig sowohl vollständige Verweigerer als auch erhebliche Unter- und Überdosierungen, wobei Studien zeigten, dass der verantwortliche Arzt nahezu immer zu spät Kenntnis von der unsachgemäßen Anwendung des Arzneimittels erhielt.

Unbestritten ist, dass die oral angewendete Therapie die Unabhängigkeit des Patienten erhöht. Sie macht den Therapieerfolg aber auch in erheblichem Maße von seiner Therapietreue abhängig. Non-Adhärenz verringert den Therapieerfolg. Mögliche Folgen sind ein Fortschreiten der Erkrankung und zusätzliche Hospitalisierungen, welche letztlich zu einer Erhöhung der Kosten führen. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Therapien über einen längeren Zeitraum nicht oder unzureichend eingenommen werden. So

wurde in einer Studie von Simons et al. im Rahmen der Capecitabine-Behandlung nach ca. vier Monaten in der Kontrollgruppe nur noch eine Compliance von 48% im Vergleich zu 83% in der Interventionsgruppe festgestellt (Simons et al., 2011).

Dazu kommt, dass die Verordnung eines hochwirksamen und oft auch kostenintensiven Arzneimittels immer auch mit dem Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen – vor allem in Form von Arzneimittel-Wechselwirkungen – verbunden ist. Dies trifft besonders dann zu, wenn mehrere Arzneimittel zusätzlich zur Behandlung weiterer Erkrankungen eingenommen werden. Dies führt in nicht wenigen Fällen zum Absetzen der Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten, Nebenwirkungen oder zu einem Herabsetzen der Wirksamkeit der oralen Tumorthapie.

Jin und Kollegen (2008) konnten in einer Studie zahlreiche Faktoren identifizieren welche die Compliance beeinflussen. So wirken sich zum Beispiel der Wissensstand der Patienten, Nebenwirkungen, Anforderungen an die Lagerung sowie der benötigte Aufwand um an eine Verschreibung bzw. das Medikament zu gelangen, auf die Compliance aus.

Ein aufgeklärter Patient hat in der Regel eine höhere Compliance als ein Patient, der sich schlecht informiert fühlt (Jin et al., 2008).

### Interdisziplinäre Zusammenarbeit bei der Betreuung onkologischer Patienten

Die Versorgung von Patienten mit onkologischen Erkrankungen stellt somit besondere Herausforderungen an die Zusammenarbeit von Ärzten, Pharmazeuten, therapeutisch und pflegerisch betreuendem Personal, an die an der Arzneimittelherstellung und -versorgung Beteiligten, an Ernährungstherapeuten, Psycho- und Physiotherapeuten sowie Krankenkassen. Der Patient profitiert von der Betreuung besonders dann, wenn jede Berufsgruppe optimal, ihren Fähigkeiten entsprechend, die Aufgaben im Betreuungskonzept wahrnimmt und interdisziplinär zusammenarbeitet. Auch vom Bundesministerium für Gesundheit wird im Aktionsplan 2013 bis 2015 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutsch-

land gefordert, die multiprofessionelle Kooperation zu fördern und den Patienten vermehrt in die Therapie mit einzubeziehen (BMG, 2013). Die multiprofessionelle, adäquate Betreuung des onkologischen Patienten ist also dringend erforderlich.

### Pharmazeutische Betreuung – Informationsbedarf

Darüber hinaus ist die Information zur komplexen Arzneimitteltherapie, die sich häufig aus der Tumorthherapie (Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie), der Supportivtherapie, der Therapie bestehender Grunderkrankungen (z. B. Bluthochdruck, Diabetes) und ggf. Komplementärtherapie zusammensetzt, für den Patienten essentiell. Hierzu berät der Apotheker den Patienten umfassend und informiert bei Bedarf auch den behandelnden Onkologen.

Der Informationsbedarf des Patienten richtet sich allerdings nicht nur auf seine Erkrankung und die Wirksamkeit der Arzneimitteltherapie, sondern auch darauf, wie er selbst etwas zur Behandlung beitragen kann. Bei einer Befragung zur Zufriedenheit mit den zur Behandlung erhaltenen Informationen waren komplementäre onkologische Therapiemöglichkeiten und unerwünschte Arzneimittelwirkungen als zwei wichtige Aspekte genannt worden, zu denen sich der Patient mehr Information wünscht (Liekweg et al., 2005). Selbstmanagement und Patientenzufriedenheit können dadurch gestärkt werden, eine pharmazeutische Betreuung muss patientenindividuell an die jeweiligen Patientenbedürfnisse angepasst werden.

### Medikationsmanagement für onkologische Patienten

Das Medikationsmanagement durch die Apotheke in enger Zusammenarbeit mit Arzt und Patient ist unerlässlich, um eine Therapiesicherheit zu gewährleisten. Eine Querschnittstudie zeigte, dass mindestens ein Viertel der Krebspatienten innerhalb einer Behandlungszeit von 8 Monaten Arzneimittelkombinationen mit potentiellem Interaktionsrisiko erhielt. 86 % dieser Interaktionen konnten als moderat oder schwerwiegend eingeordnet werden (Riechelmann et al., 2007).

In einer ausführlichen Medikationsanalyse, z. B. per Telefon, wird der Patient zu Therapiebeginn idealerweise in seiner häuslichen Umgebung, in der er Ruhe, Zeit und alle Präparate, die er einnimmt, griffbereit hat, um Auskunft gebeten über:

- alle dauerhaft verordneten Arzneimittel, auch von unterschiedlichen Ärzten verordnet,
- die verordnete Bedarfsmedikation,
- die vollständige Selbstmedikation einschließlich pflanzlicher Präparate, Vitaminpräparate und Nahrungsergänzungsmittel, auch aus dem Supermarkt oder der Drogerie,
- die Dosierung,
- die Art und Weise der Einnahme, ggf. das Einnahmegetränk,
- die Einnahmezeitpunkte in Bezug auf die Nahrungsaufnahme,
- Ernährung und Lebensweise (Beruf, Rauchen etc.),
- Alter und Indikation vom Patienten lassen zusätzlich zum Interaktionscheck eine Plausibilitätsprüfung der Medikation zu.

Nur dann, wenn ein möglichst vollständiger Überblick über die Gesamtmedikation besteht, können arzneimittelbezogenen Probleme und insbesondere Arzneimittelinteraktionen erfasst werden. Besonders bei der oralen Tumorthherapie ist nicht nur das Potential von Arzneimittelinteraktionen groß, sondern auch die Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrung oder auch mit Nahrungsergänzungsmitteln, die freiverkäuflich auch in Drogerie- und Supermärkten zu beziehen sind. Als Beispiel sei hier die toxizitätsverstärkende Interaktion zwischen Folsäurepräparaten und Capecetabin genannt. Diese tritt gerade bei Krebspatienten häufig auf, da viele der mit Capecetabin behandelten Patienten Probleme mit Haut und Haaren haben und zur Verbesserung dieser einen Beitrag mittels folsäurehaltige Nahrungsergänzung leisten möchten.

Die Erfahrung zeigt, dass bei der Überprüfung der Medikation auf Arzneimittelinteraktionen die Verwendung mehrerer Datenbanken sehr hilfreich ist. Eine Datenbank allein liefert häufig nicht alle relevanten Interaktionen. Erst in der Kombination verschiedener Datenbanken und -quellen ist die Erfassung sämtlicher Arzneimittelinteraktionen möglich. Als praktikabel hat sich die Nutzung der ABDA-Datenbank in Kombination mit Micromedex® 2.0, MediQ und der SCHOLZ-Datenbank erwiesen (ABDA, 2014). Einen Überblick zu einigen Datenbanken gibt die Publikation von Dartsch (2014). Fundierte Kenntnisse, qualifiziertes Personal und Erfahrungen in der Onkologie sind für einen Interaktionscheck unerlässlich. Bei etwa zwei Drittel der Patienten können relevante Interaktionen aufgedeckt werden. Dies stellt die absolute Relevanz der Maßnahme noch einmal klar heraus.

Die Notwendigkeit der Verwendung mehrerer Datenbanken für die Überprüfung auf Interaktionen zeigt sich an folgenden Beispielen deutlich. In der oralen Tumorthherapie wird Patienten, die Lapatinib erhalten, nicht selten auch Dexamethason verordnet. Die Fachinformation von Lapatinib und auch die ABDA-Datenbank weisen zu dieser Kombination keine Interaktion auf, anders Micromedex®. Hier wird auf die Wechselwirkung der beiden Substanzen nach der Metabolisierung von Lapatinib über CYP3A4 verwiesen. Dexamethason ist ein starker CYP3A4-Induktor. Dies führt dazu, dass Lapatinib vermehrt abgebaut werden kann, was wiederum zu einem geringeren Plasmaspiegel und somit zu einer verminderten Wirksamkeit des Proteinkinase-Inhibitors führt. Somit ist diese Interaktion von hoher Relevanz und die Kombination muss dringend überdacht werden. Eine weitere Interaktion von Lapatinib liegt mit Ciprofloxacin vor. Auch hier gibt es keinen Hinweis der ABDA-Datenbank bzw. aus der Fachinformation. Die Kombination der beiden Substanzen kann zu einem erhöhten Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung führen, die bei einem Patienten dringend überwacht werden muss, ggf. ist auf ein anderes Antibiotikum umzustellen. Ebenfalls relevante Interaktionen, die nicht in der Fachinformation oder der ABDA-Datenbank genannt werden, sind unter anderem die Kombinationen ASS/Erlotinib und Metoprolol/Pazopanib. Die Kombination von Pazopanib und Fentanyl stellt ein weiteres gutes Beispiel für

die Notwendigkeit zur Kombination verschiedener Datenbanken dar: Pazopanib fungiert als CYP3A4-Inhibitor. Dies führt bei Fentanyl, das über CYP3A4 metabolisiert wird, zu einem verlangsamten Abbau und damit zu erhöhten Plasmaspiegeln. Das kann zur erhöhten Fentanyl-Toxizität führen, sodass die Kombination unbedingt einer besonderen Beobachtung obliegen sollte.

Der Aufwand für die Medikationsanalyse variiert abhängig von der Anzahl der verabreichten Präparate. Das Ergebnis der Medikationsanalyse wird an den behandelnden Onkologen zeitnah weitergeleitet und etwaige Alternativen besprochen. Insbesondere, wenn patientenrelevante Neben- und Wechselwirkungen festgestellt werden, ist nach einer guten Lösung gefragt. Strukturierte Therapieratschläge werden hier von qualifizierten Apothekern an den behandelnden Onkologen gegeben. Die Patienten werden in regelmäßigen Abständen durch das pharmazeutische Apothekenpersonal zu einer Änderung ihrer Zusatzmedikation befragt, um so die Medikationsanalyse aktualisieren zu können. Der Patient ist hinsichtlich der Interaktionen sensibilisiert und gibt Änderungen seiner Medikation an Ärzte und Apotheker weiter. Um arzneimittelbezogenen Problemen vorzubeugen, sie zu erkennen und zu lösen, kann also eine pharmazeutische Betreuung helfen. Sicherheit für den Patienten entsteht durch eine stetige Verfügbarkeit eines vorzugsweise festen Ansprechpartners.

Zur Vermeidung bzw. Reduktion unerwünschter Wirkungen und damit zur Verbesserung der Lebensqualität, muss der Patient ausführlich über die Einnahmemodalitäten seiner Arzneimittel informiert werden. Des Weiteren sollte dem Patienten das Prinzip der jeweiligen Therapie erklärt werden, um z. B. das Verständnis für eine prophylaktische Supportivtherapie zu vermitteln.

## Adhärenz fördern durch Patientenaufklärung und Beseitigung von Unsicherheit

Mit Hilfe eines Patiententagebuches kann der Patient zum Beispiel die Arzneimitteleinnahme und auftretende Beschwerden über den Behandlungszeitraum dokumentieren und hat für den nächsten Arztbesuch eine gute Grundlage für das gemeinsame Gespräch. Der Patient kann sich somit leichter an die vergangenen Tage erinnern und Symptome besser schildern. Zusätzlich sollte der Apotheker den Patienten für seine Supportivtherapie sensibilisieren und bei der Umsetzung unterstützen.

Nach Weis et al. nutzen etwa 58 % der befragten Krebspatienten komplementäre Verfahren (Weis et al., 1998). Komplementäre-onkologische Therapiemöglichkeiten sind meist naturheilkundliche Therapien, die die klassische Tumorthherapie und Supportivtherapie ergänzen, aber in keinem Fall ersetzen sollen.

Häufig ist die wissenschaftliche Evidenz der Therapieoptionen nicht ausreichend, sodass hier Orientierungshilfe gegeben werden muss und auch von nicht-wirksamen oder gar nebenwirkungsreichen Produkten abzuraten ist. Erst nach Rücksprache mit dem behandelnden Onkologen kann auf eine geeignete komplementäre Therapie verwiesen werden. Hierbei können vorwiegend die vitaminreiche Ernährung und eine regelmäßige körperliche Aktivität die Lebensqualität positiv beeinflussen. Das Interesse der Patienten hinsichtlich Empfehlungen bezüglich Ernährung, Entspannungstechniken, Bewegung und Sport sowie psychosozialer Unterstützung ist groß.

Der Beratungsaufwand hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Zum einen bestimmen patientenbezogene Faktoren (Alter, Bildungsgrad etc.) den Aufwand, zum anderen pharmakologische Effekte (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen etc.). Aber auch die Dauer der Behandlung (Anzahl der Verordnungen und Behandlungszeiträume) spielen eine Rolle.

## Zusammenfassung

Die Entwicklung neuer onkologischer Therapien erfordert die kontinuierliche Betreuung des Patienten durch ein multidisziplinäres Team. Dabei steht der Patient mit seinen Informationswünschen und -bedürfnissen stets im Mittelpunkt und erhält durch das Medikationsmanagement genügend Beratung, Sicherheit und Unterstützung für seine Behandlung. Durch diese umfassende Patientenaufklärung und Betreuung werden Unsicherheiten beseitigt, die Adhärenz gefördert und somit die Therapiesicherheit optimiert.

## Fazit

In Kapitel 2.2 war bereits in der Tabelle 2.2.5 darauf verwiesen worden, dass die individuell hergestellten 417.819 Rezepturen mit monoklonalen Antikörpern und verschiedenen Zytostatika Ausgaben von insgesamt 423,5 Mio. Euro verursachen und damit die Gesamtausgaben in Höhe von 4,43 Mrd. Euro um weitere 10% erhöhen. Diese Ausgaben werden in den Krankenkassen üblicherweise nicht differenziert ausgewertet und dargestellt. In diesem Fall sind jedoch die Daten der BARMER GEK genutzt worden, nicht nur um den Umfang der Rezepturen zu analysieren, sondern auch, um Informationen über die eingesetzten Wirkstoffe, über die Indikationen und über die Kosten zu bekommen. Dabei zeigt sich, dass der vorwiegende Anteil von Wirkstoffen, die in der Onkologie eingesetzt werden, in Rezepturen zur Anwendung kommen. Es ist wichtig, Transparenz auch in diesem wichtigen Versorgungsbereich zu sichern, um Qualitätsdefizite frühzeitig erkennen und abstellen zu können. Gerade onkologische Patienten benötigen eine sichere Behandlung, ob mit Rezeptur- oder Fertigarzneimitteln – und die soll auch ohne Einschränkung gewährleistet werden.

## 4 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.1</b>	Kontraste zwischen Zulassungsstudien und versorgungsnahen Studien .....	30
<b>Tabelle 1.2</b>	Markteinführung innovativer Arzneistoffe mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe.....	31
<b>Tabelle 2.2.1</b>	Kennzahlen der Jahre 2013 und 2014 für die BARMER GEK Versicherten .....	49
<b>Tabelle 2.2.2</b>	Anzahl verordneter Packungen nach Normgrößen in den Jahren 2013 und 2014 der BARMER GEK (Anzahl Präparate mit Normgröße 2013: 51.003 und 2014: 50.711) .....	50
<b>Tabelle 2.2.3</b>	Anzahl Versicherte und Anzahl Versicherte mit Arzneimittelverordnungen in 2014 nach Alter und Geschlecht .....	53
<b>Tabelle 2.2.4</b>	Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2014 .....	58
<b>Tabelle 2.2.5</b>	Weitere Leistungsausgaben im Arzneimittelbereich und abgerechnete Sonder-Pharmazentralnummern bei der BARMER GEK im Jahr 2014 .....	60
<b>Tabelle 2.2.6</b>	Marktsegmente der BARMER GEK im Jahr 2014 .....	62
<b>Tabelle 2.2.7</b>	Top 20 der Generika-Präparate der BARMER GEK im Jahr 2014 .....	65
<b>Tabelle 2.2.8</b>	Top 20 der Me-too-Präparate nach KVNo (Stand 15.03.2015) für BARMER GEK Versicherte im Jahr 2014 mit Substitutionswirkstoff.....	67
<b>Tabelle 2.2.9</b>	Top 20 der Spezialpräparate der BARMER GEK im Jahr 2014 (ohne Mittel, die in Rezepturen verarbeitet werden) .....	70
<b>Tabelle 2.2.10</b>	Industrieumsätze der führenden Arzneimittel in Deutschland im Jahr 2014 (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen) .....	73

<b>Tabelle 2.2.11</b>	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2014 (Top 20) nach Ausgaben (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen) .....	74
<b>Tabelle 2.2.12</b>	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2014 (Top 20) nach Ausgaben incl. Tumorarzneimittel in Zubereitungen (Parenteralia) im Vergleich zu 2013 .....	75
<b>Tabelle 2.2.13</b>	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2014 (Top 20) nach Anzahl der Verordnungen (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen) .....	79
<b>Tabelle 2.2.14</b>	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2014 (Top 20) nach Anzahl der verordneten DDD (ohne Tumorarzneimittel in Zubereitungen) .....	80
<b>Tabelle 2.2.15</b>	Zusammenfassung der Ausgabensteigerungen im Jahr 2014 .....	81
<b>Tabelle 2.2.16</b>	Zusammenfassung der Ausgabensenkungen im Jahr 2014 .....	82
<b>Tabelle 3.1.1</b>	Anzahl Versicherte und Anzahl Versicherte mit Akne-Diagnose im Jahr 2013 .....	94
<b>Tabelle 3.1.2</b>	Übersicht der Aknetherapeutika im Jahr 2013 nach Geschlecht .....	98
<b>Tabelle 3.1.3</b>	Isotretinoin-Verordnungen für Frauen 2012 .....	100
<b>Tabelle 3.1.4</b>	Isotretinoin-Verordnungen für Frauen 2013 .....	101
<b>Tabelle 3.1.5</b>	Aknespezifische Arzneimittel 2013 ausgewertet nach Fachärzten .....	105
<b>Tabelle 3.2.1</b>	Häufigkeit der Diagnosen für HWI in den Jahren 2012 und 2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr .....	115
<b>Tabelle 3.2.2</b>	Verordnungsdaten für Arzneimittel für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose N39.0 Harnwegsinfektion im Jahr 2013 .....	119

<b>Tabelle 3.2.3</b>	Verordnungsdaten für Arzneimittel für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose N30.0 akute Zystitis im Jahr 2013 .....	120
<b>Tabelle 3.2.4</b>	Verordnungsdaten für Arzneimittel für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose N10 akute Pyelonephritis im Jahr 2013 .....	120
<b>Tabelle 3.2.5</b>	Verordnungsdaten ausgewählter Wirkstoffe für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose N39.0 Harnwegsinfektion im Jahr 2013 .....	122
<b>Tabelle 3.2.6</b>	Verordnungsdaten ausgewählter Wirkstoffe für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose N10 akute Pyelonephritis im Jahr 2013 .....	127
<b>Tabelle 3.2.7</b>	Verordnungsdaten ausgewählter Wirkstoffe für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr mit der Diagnose N30.0 akute Zystitis im Jahr 2013 .....	131
<b>Tabelle 3.3.1</b>	Krebsneuerkrankungen nach Geschlecht .....	148
<b>Tabelle 3.3.2</b>	Ausgabenstärkste Wirkstoffe in Fertigarzneimitteln, die auch in Rezepturen verarbeitet werden im Jahr 2014 .....	149
<b>Tabelle 3.3.3</b>	Auswahl von Verordnungen von parenteralen Krebstherapeutika im Jahr 2014 .....	152
<b>Tabelle 3.3.4</b>	Diagnoseverteilung im Jahr 2013 .....	153
<b>Tabelle 3.3.5</b>	Verordnungen von oralen Fertigarzneimitteln in der onkologischen Behandlung im Jahr 2014 .....	155

## 5 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.1</b>	Neu eingeführte Arzneimittel der Jahre 1994 bis 2013 .....	32
<b>Abbildung 1.2</b>	Die Ausgabenentwicklung in Euro von AMNOG-Arzneimitteln mit Blick auf ihre Bewertungen für die BARMER GEK von 2011 bis 2014 .....	35
<b>Abbildung 1.3</b>	Die Mengenentwicklung von AMNOG-Arzneimitteln mit Blick auf ihre Bewertungen für die BARMER GEK von 2011 bis 2014 .....	36
<b>Abbildung 2.1.1</b>	Altersverteilung der BARMER GEK Population 2014 (KM6, Stichtag 01.07.2014) im Vergleich zur GKV Population 2014 (KM6, Stand 18.08.2014, Referenzpopulation).....	42
<b>Abbildung 2.2.1</b>	Gesamtausgaben in der GKV 2008 bis 2013 in Mrd. Euro .....	44
<b>Abbildung 2.2.2</b>	Ausgaben in Mrd. Euro für die einzelnen Leistungsbereiche in der GKV 2013 .....	45
<b>Abbildung 2.2.3</b>	Ausgaben für die Krankenhausbehandlung, für die Ärztliche Behandlung und für die Arzneimittelversorgung in Mrd. Euro .....	46
<b>Abbildung 2.2.4</b>	Ausgaben in Mrd. Euro für Arzneimittel im Jahre 2014 (1. bis 4. Quartal) gegenüber 2013 (1. bis 4. Quartal) .....	47
<b>Abbildung 2.2.5</b>	Prozentuale Steigerungen der Ausgaben für bestimmte Leistungsbereiche im Vergleich der Jahre 2013 und 2014 .....	48
<b>Abbildung 2.2.6</b>	Verteilung der verordneten Packungen nach Normgrößen der BARMER GEK in den Jahren 2013 und 2014 .....	51
<b>Abbildung 2.2.7</b>	Regionale Darstellung der Ausgaben in Euro pro 100 Versicherte im Jahr 2014, standardisiert nach Alter und Geschlecht.....	52

<b>Abbildung 2.2.8</b>	Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben in Euro pro DDD der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht im Jahr 2014 .....	55
<b>Abbildung 2.2.9</b>	Ausgaben und DDD pro 100 Versicherte der BARMER GEK für die Jahre 2011 bis 2013.....	57
<b>Abbildung 2.2.10</b>	Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2014 .....	58
<b>Abbildung 2.2.11</b>	Ausgaben der BARMER GEK pro 100 Versicherte nach Abrechnungsmonaten in Euro im Jahr 2014 .....	59
<b>Abbildung 3.2.1</b>	Anzahl der Diagnosen pro 100 Versicherte für HWI (N39.0) in den Jahren 2012 und 2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr nach Altersgruppen .....	116
<b>Abbildung 3.2.2</b>	Anzahl der Diagnosen pro 100 Versicherte für akute Zystitis (N30.0) in den Jahren 2012 und 2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr nach Altersgruppen..	117
<b>Abbildung 3.2.3</b>	Anzahl der Diagnosen pro 100 Versicherte für akute Pyelonephritis (N10) in den Jahren 2012 und 2013 für weibliche Versicherte der BARMER GEK ab dem 12. Lebensjahr nach Altersgruppen.....	118
<b>Abbildung 3.2.4</b>	Packungsanteil der verordneten Wirkstoffe an allen Antibiotika-Verordnungen bei HWI (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 .....	123
<b>Abbildung 3.2.5</b>	Durchschnittliche Kosten pro DDD bzw. pro Packung der verordneten antibiotischen Wirkstoffe bei HWI (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013.....	124
<b>Abbildung 3.2.6</b>	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei HWI (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 nach Bundesland .....	125

<b>Abbildung 3.2.7</b>	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen der einzelnen Wirkstoffe an allen verordneten Antibiotika bei HWI (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 nach Bundesland .....	126
<b>Abbildung 3.2.8</b>	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen, DDD und der Ausgaben der einzelnen Wirkstoffe an allen verordneten Antibiotika bei akuter Pyelonephritis (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 .....	128
<b>Abbildung 3.2.9</b>	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen einzelner Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika in dem jeweiligen Bundesland bei akuter Pyelonephritis (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 .....	130
<b>Abbildung 3.2.10</b>	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen, DDD und der Ausgaben der einzelnen Wirkstoffe an allen verordneten Antibiotika bei akuter Pyelonephritis (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 .....	133
<b>Abbildung 3.2.11</b>	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen einzelner Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika in dem jeweiligen Bundesland bei akuter Zystitis (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 .....	134
<b>Abbildung 3.2.12</b>	Prozentuale Anteile der verordneten Packungen einzelner Wirkstoffgruppen an allen verordneten Antibiotika bei akuter Pyelonephritis und bei akuter Zystitis (exkl. Betalactam-Antibiotika und Cephalosporine) im Jahr 2013 .....	135

## 6 Anhang

<b>Tab. 1</b>	Anzahl Versicherte für 2014 nach Alter (5-Jahres-Altersgruppen) und Geschlecht der BARMER GEK .....172
<b>Tab. 2</b>	Übersicht der Altersverteilungen bei der BARMER GEK (Stichtag 01.07.2014 KM6-Statistik) und der GKV (Stand 18.08.2014 KM6-Statistik) im Jahr 2014...173
<b>Tab. 3</b>	Anzahl Großpackungen nach ATC im Jahr 2014 .....175
<b>Tab. 4</b>	Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben pro DDD nach Alter und Geschlecht in 2014 .....178
<b>Tab. 5</b>	Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensteigerungen in 2014 im Vergleich zu 2013 mit DDD der BARMER GEK .....180
<b>Tab. 6</b>	Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabenenkungen in 2014 im Vergleich zu 2013 mit DDD der Barmer GEK.....186
<b>Tab. 7</b>	Systemische Antibiotika gegen Akne nach Fachärzten 2013 .....192
<b>Tab. 8</b>	Topische Antibiotka gegen Akne nach Fachärzten 2013 .....193
<b>Tab. 9</b>	Durchschnittliche Bevölkerung Deutschlands 2012.....193

**Tab. 1** Anzahl Versicherte für 2014 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	344.535	175.949	51,07	168.586	48,93
5 bis unter 10	340.486	174.464	51,24	166.022	48,76
10 bis unter 15	383.862	197.147	51,36	186.715	48,64
15 bis unter 20	446.562	227.747	51,00	218.815	49,00
20 bis unter 25	519.731	255.203	49,10	264.528	50,90
25 bis unter 30	564.979	269.246	47,66	295.733	52,34
30 bis unter 35	553.657	264.748	47,82	288.909	52,18
35 bis unter 40	486.014	215.537	44,35	270.477	55,65
40 bis unter 45	510.280	213.058	41,75	297.222	58,25
45 bis unter 50	697.192	278.536	39,95	418.656	60,05
50 bis unter 55	746.457	294.435	39,44	452.022	60,56
55 bis unter 60	679.408	264.617	38,95	414.791	61,05
60 bis unter 65	626.602	242.831	38,75	383.771	61,25
65 bis unter 70	508.736	195.172	38,36	313.564	61,64
70 bis unter 75	601.969	220.473	36,63	381.496	63,37
75 bis unter 80	530.287	193.419	36,47	336.868	63,53
80 bis unter 85	282.490	102.967	36,45	179.523	63,55
85 bis unter 90	191.864	59.905	31,22	131.959	68,78
90 bis unter 95	90.989	19.158	21,06	71.831	78,94
95 bis unter 100	15.564	2.619	16,83	12.945	83,17
100 und älter	3.161	417	13,19	2.744	86,81
<b>0 bis über 100</b>	<b>9.124.825</b>	<b>3.867.648</b>	<b>42,39</b>	<b>5.257.177</b>	<b>57,61</b>

**Tab. 2** Übersicht der Altersverteilungen bei der BARMER GEK (Stichtag 01.07.2014 KM6-Statistik) und der GKV (Stand 18.08.2014 KM6-Statistik) im Jahr 2014

Altersgruppen	GKV 2014	Anteil in %	BARMER GEK 2014	Anteil in %
<b>Gesamt</b>				
0 bis unter 15	8.832.651	12,56%	988.495	11,43%
15 bis unter 20	3.558.518	5,06%	422.895	4,89%
20 bis unter 25	4.000.055	5,69%	482.466	5,58%
25 bis unter 30	4.525.209	6,43%	519.901	6,01%
30 bis unter 35	4.434.587	6,31%	514.095	5,94%
35 bis unter 40	4.091.819	5,82%	452.149	5,23%
40 bis unter 45	4.373.645	6,22%	475.916	5,50%
45 bis unter 50	5.715.797	8,13%	655.994	7,59%
50 bis unter 55	5.884.101	8,37%	711.276	8,22%
55 bis unter 60	5.009.753	7,12%	654.707	7,57%
60 bis unter 65	4.386.418	6,24%	606.585	7,01%
65 bis unter 70	3.443.471	4,90%	497.561	5,75%
70 bis unter 75	3.917.562	5,57%	592.166	6,85%
75 bis unter 80	3.777.363	5,37%	519.196	6,00%
80 bis unter 85	2.277.565	3,24%	273.748	3,17%
85 bis unter 90	1.403.620	2,00%	182.050	2,11%
90 und mehr	691.651	0,98%	99.107	1,15%
<b>0 bis über 90</b>	<b>70.323.785</b>		<b>8.648.307</b>	
<b>Männer</b>				
0 bis unter 15	4.532.491	13,60%	507.364	14,00%
15 bis unter 20	1.825.767	5,48%	215.679	5,95%
20 bis unter 25	2.029.850	6,09%	236.362	6,52%
25 bis unter 30	2.271.365	6,82%	247.122	6,82%
30 bis unter 35	2.198.034	6,60%	243.416	6,72%
35 bis unter 40	1.988.833	5,97%	196.489	5,42%
40 bis unter 45	2.096.890	6,29%	192.960	5,32%
45 bis unter 50	2.737.649	8,22%	254.667	7,03%
50 bis unter 55	2.819.980	8,46%	275.623	7,61%
55 bis unter 60	2.378.063	7,14%	252.012	6,95%
60 bis unter 65	2.033.259	6,10%	232.892	6,43%
65 bis unter 70	1.571.896	4,72%	189.841	5,24%
70 bis unter 75	1.744.566	5,24%	215.897	5,96%
75 bis unter 80	1.612.239	4,84%	188.458	5,20%
80 bis unter 85	887.244	2,66%	99.145	2,74%
85 bis unter 90	448.100	1,34%	56.247	1,55%
90 und mehr	146.205	0,44%	19.809	0,55%
<b>0 bis über 90</b>	<b>33.322.431</b>		<b>3.623.983</b>	

**Tab. 2** Fortsetzung

Altersgruppen	GKV 2014	Anteil in %	BARMER GEK 2014	Anteil in %
Frauen				
0 bis unter 15	4.300.160	11,62%	481.131	9,58%
15 bis unter 20	1.732.751	4,68%	207.216	4,12%
20 bis unter 25	1.970.205	5,32%	246.104	4,90%
25 bis unter 30	2.253.844	6,09%	272.779	5,43%
30 bis unter 35	2.236.553	6,04%	270.679	5,39%
35 bis unter 40	2.102.986	5,68%	255.660	5,09%
40 bis unter 45	2.276.755	6,15%	282.956	5,63%
45 bis unter 50	2.978.148	8,05%	401.327	7,99%
50 bis unter 55	3.064.121	8,28%	435.653	8,67%
55 bis unter 60	2.631.690	7,11%	402.695	8,01%
60 bis unter 65	2.353.159	6,36%	373.693	7,44%
65 bis unter 70	1.871.575	5,06%	307.720	6,12%
70 bis unter 75	2.172.996	5,87%	376.269	7,49%
75 bis unter 80	2.165.124	5,85%	330.738	6,58%
80 bis unter 85	1.390.321	3,76%	174.603	3,48%
85 bis unter 90	955.520	2,58%	125.803	2,50%
90 und mehr	545.446	1,47%	79.298	1,58%
<b>0 bis über 90</b>	<b>37.001.354</b>		<b>5.024.324</b>	

**Tab. 3** Anzahl Großpackungen nach ATC im Jahr 2014

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Gesamt- packungen	Anzahl Packungen von N3	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
A02AH01	Natriumhydrogencarbonat	59.444	59.411	99,94
C09AA01	Captopril	61.528	60.277	97,97
C07BB22	Metoprolol und Hydrochlorothiazid	96.245	93.948	97,61
C08DB01	Diltiazem	50.583	49.358	97,58
A11CC80	Colecalciferol, Kombinationen mit Natriumfluorid	107.173	104.567	97,57
C09BA23	Lisinopril und Hydrochlorothiazid	120.594	117.604	97,52
C09AA02	Enalapril	517.893	504.899	97,49
B01AC06	Acetylsalicylsäure	757.986	738.452	97,42
C08CA02	Felodipin	67.162	65.430	97,42
H03AA51	Levothyroxin und Kaliumiodid	520.134	506.331	97,35
L02BA01	Tamoxifen	65.234	63.499	97,34
C07AB03	Atenolol	95.338	92.797	97,33
B01AA04	Phenprocoumon	459.492	446.242	97,12
C07AG02	Carvedilol	243.629	236.588	97,11
B03XA01	Erythropoietin	105.433	102.362	97,09
C09BA22	Enalapril und Hydrochlorothiazid	135.200	131.158	97,01
C08DA01	Verapamil	214.484	208.012	96,98
C07BB27	Bisoprolol und Hydrochlorothiazid	205.980	199.407	96,81
C10BA02	Simvastatin und Ezetimib	82.019	79.210	96,58
C09DA24	Irbesartan und Hydrochlorothiazid	101.245	97.697	96,50
N05AN01	Lithium	70.348	67.845	96,44
C07AB02	Metoprolol	2.206.947	2.125.117	96,29
C09DX01	Valsartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid	92.444	88.880	96,14
C09DA21	Losartan und Hydrochlorothiazid	109.607	105.340	96,11
H03AA01	Levothyroxin-Natrium	2.906.575	2.792.909	96,09
C01DA14	Isosorbidmononitrat	61.778	59.350	96,07
C09AA03	Lisinopril	292.780	281.263	96,07
C09DB01	Valsartan und Amlodipin	73.929	70.977	96,01
L04AX01	Azathioprin	94.599	90.643	95,82
C09BA25	Ramipril und Hydrochlorothiazid	643.382	616.246	95,78
C09BB02	Enalapril und Lercanidipin	65.249	62.465	95,73
C07AB07	Bisoprolol	1.997.617	1.909.656	95,60
C02AC05	Moxonidin	288.214	275.193	95,48
A05AA02	Ursodeoxycholsäure	67.003	63.832	95,27
C09DA23	Valsartan und Hydrochlorothiazid	318.966	303.616	95,19
C10AA01	Simvastatin	1.762.755	1.677.229	95,15
C01AA02	Acetyldigoxin	63.778	60.573	94,97
C09DA27	Telmisartan und Hydrochlorothiazid	90.790	86.129	94,87

Tab. 3 Fortsetzung

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Gesamt- packungen	Anzahl Packungen von N3	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
C09AA05	Ramipril	2.146.746	2.029.845	94,55
C08CA01	Amlodipin	1.449.725	1.369.040	94,43
C09CA04	Irbesartan	91.033	85.948	94,41
C01AA04	Digitoxin	151.107	142.580	94,36
C01BC04	Flecainid	72.991	68.862	94,34
C10AA04	Fluvastatin	73.189	68.904	94,15
C09DA28	Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid	62.038	58.390	94,12
C10AA03	Pravastatin	118.827	111.738	94,03
G04CB01	Finasterid	70.307	66.043	93,94
C07AA05	Propranolol	131.719	123.730	93,93
M04AA01	Allopurinol	735.056	690.348	93,92
N05AH02	Clozapin	65.991	61.918	93,83
C09DA26	Candesartan und Hydrochlorothiazid	323.946	303.934	93,82
C09CA01	Losartan	174.474	163.422	93,67
C01DA08	Isosorbiddinitrat	107.522	100.658	93,62
A10BH01	Sitagliptin	148.106	138.478	93,50
C01DX12	Molsidomin	107.795	100.641	93,36
C09CA08	Olmesartanmedoxomil	100.419	93.638	93,25
C07AB12	Nebivolol	259.795	241.752	93,05
C08CA13	Lercanidipin	304.319	283.162	93,05
C02CA04	Doxazosin	101.186	94.014	92,91
C09DB02	Olmesartanmedoxomil und Amlodipin	77.036	71.014	92,18
C02CA06	Urapidil	83.268	76.432	91,79
C02AC01	Clonidin	53.451	49.007	91,69
G04CA02	Tamsulosin	386.507	353.458	91,45
B01AC04	Clopidogrel	232.825	212.727	91,37
C09CA06	Candesartan	614.949	561.196	91,26
C10AA05	Atorvastatin	353.745	322.410	91,14
A10BD07	Metformin und Sitagliptin	161.595	147.203	91,09
C09DX03	Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid	79.758	72.364	90,73
C01EB17	Ivabradin	63.149	57.206	90,59
C09CA03	Valsartan	467.654	421.463	90,12
M05BA04	Alendronsäure	201.663	181.134	89,82
C01BD01	Amiodaron	63.823	57.290	89,76
N04BA11	Levodopa in Kombination mit Benserazid	319.004	286.056	89,67
M03BX01	Baclofen	94.885	85.078	89,66

**Tab. 3** Fortsetzung

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Gesamt- packungen	Anzahl Packungen von N3	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
C09CA07	Telmisartan	103.652	92.495	89,24
C03AA03	Hydrochlorothiazid	522.594	462.211	88,45
C03CA04	Torasemid	1.086.678	953.479	87,74
N04BC05	Pramipexol	126.762	110.319	87,03
R03DA04	Theophyllin	94.372	81.720	86,59
C08CA08	Nitrendipin	160.959	139.120	86,43
H03CA01	Iodide	55.047	47.317	85,96
C03BA10	Xipamid	92.437	76.722	83,00
N05AH03	Olanzapin	92.387	76.387	82,68
N05AH04	Quetiapin	257.648	207.936	80,71
N06DX01	Memantin	61.369	49.323	80,37
N03AX16	Pregabalin	384.296	308.698	80,33
N06AX21	Duloxetin	130.011	104.177	80,13
C03CA01	Furosemid	348.777	279.026	80,00

**Tab. 4** Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben pro DDD nach Alter und Geschlecht in 2014

Alter in Jahren	Anzahl Versicherte	verordnete DDD	DDD pro Vers.	Ausgaben pro DDD in €
<b>Männer</b>				
0 bis unter 5	157.539	27.714.297,85	175,92	0,68
5 bis unter 10	139.959	22.297.281,95	159,31	0,90
10 bis unter 15	127.395	26.464.326,76	207,73	1,23
15 bis unter 20	129.218	19.622.603,70	151,86	1,63
20 bis unter 25	130.685	15.355.756,37	117,50	2,08
25 bis unter 30	137.313	21.524.092,53	156,75	2,28
30 bis unter 35	145.384	29.647.906,41	203,93	2,19
35 bis unter 40	125.499	33.553.401,93	267,36	1,93
40 bis unter 45	130.701	47.725.072,03	365,15	1,65
45 bis unter 50	180.021	87.543.281,40	486,29	1,37
50 bis unter 55	206.698	134.848.301,67	652,39	1,11
55 bis unter 60	203.516	176.293.910,75	866,24	0,93
60 bis unter 65	201.439	221.879.621,11	1.101,47	0,80
65 bis unter 70	170.426	222.091.101,45	1.303,15	0,77
70 bis unter 75	202.183	291.406.537,70	1.441,30	0,76
75 bis unter 80	182.429	288.317.229,62	1.580,44	0,75
80 bis unter 85	98.683	167.464.812,26	1.697,00	0,73
85 bis unter 90	57.497	96.399.004,53	1.676,59	0,70
90 bis unter 95	18.309	28.350.208,97	1.548,43	0,64
95 bis unter 100	2.497	3.428.331,88	1.372,98	0,59
100 und älter	395	446.488,36	1.130,35	0,57
<b>Frauen</b>				
0 bis unter 5	149.587	25.545.208,76	170,77	0,60
5 bis unter 10	132.433	19.944.053,98	150,60	0,76
10 bis unter 15	125.617	23.552.785,61	187,50	1,04
15 bis unter 20	178.814	55.206.868,63	308,74	0,82
20 bis unter 25	188.567	27.739.571,96	147,11	1,51
25 bis unter 30	200.983	30.927.458,12	153,88	2,13
30 bis unter 35	203.462	39.156.302,68	192,45	2,13
35 bis unter 40	196.140	48.811.549,15	248,86	1,91
40 bis unter 45	218.649	70.449.421,74	322,20	1,65
45 bis unter 50	317.889	132.613.243,41	417,17	1,37
50 bis unter 55	362.662	199.967.206,84	551,39	1,13
55 bis unter 60	348.662	248.382.967,30	712,39	0,96
60 bis unter 65	334.900	294.628.693,83	879,75	0,84
65 bis unter 70	281.805	295.768.954,20	1.049,55	0,75
70 bis unter 75	354.198	429.910.674,95	1.213,76	0,73

**Tab. 4** Fortsetzung

Alter in Jahren	Anzahl Versicherte	verordnete DDD	DDD pro Vers.	Ausgaben pro DDD in €
75 bis unter 80	319.818	450.179.283,56	1.407,61	0,69
80 bis unter 85	172.064	273.327.232,07	1.588,52	0,63
85 bis unter 90	127.103	207.210.912,19	1.630,26	0,59
90 bis unter 95	69.237	107.477.430,74	1.552,31	0,56
95 bis unter 100	12.445	17.100.671,95	1.374,10	0,54
100 und älter	2.589	2.741.154,15	1.058,77	0,57

**Tab. 5** Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensteigerungen in 2014 im Vergleich zu 2013 mit DDD der BARMER GEK

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2014 in €	Änderung zum Vorjahr in €	[+/-] in %	verordnete DDD 2014	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	207.560.962,55	71.519.290,62	+52,57	5.589.983,04	169.784,25	+ 3,13
J05AX15	Sofosbuvir	51.135.666,29	51.135.666,29	*	71.596,00	71.596,00	*
J05AX14	Daclatasvir	8.501.509,50	8.501.509,50	*	17.444,00	17.444,00	*
J05AE14	Simeprevir	6.397.784,86	6.397.784,86	*	11.025,00	11.025,00	*
J05AX65	Sofosbuvir und Ledipasvir	5.431.654,72	5.431.654,72	*	6.860,00	6.860,00	*
J05AX12	Dolutegravir	4.354.574,06	4.354.574,06	*	142.890,00	142.890,00	*
J05AR09	Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil, Efavirenz und Cobicistat	4.789.024,60	3.151.520,16	+192,46	92.730,00	64.860,00	+232,72
J05AR08	Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil und Rilpivirin	6.381.411,69	2.573.493,34	+67,58	153.780,00	62.190,00	+67,90
J05AR13	Lamivudin, Abacavir und Dolutegravir	1.450.256,77	1.450.256,77	*	26.790,00	26.790,00	*
J05AR02	Lamivudin und Abacavir	8.542.473,91	971.479,49	+12,83	347.580,00	34.260,00	+10,93
J05AF10	Entecavir	2.934.821,77	232.978,41	+8,62	167.685,00	11.445,00	+7,33
J05AE10	Darunavir	10.917.103,47	209.463,87	+1,96	293.896,68	12.393,34	+4,40
J05AB14	Valganciclovir	3.975.410,36	188.556,20	+4,98	55.744,50	2.408,90	+4,52
J05AB15	Brivudin	2.517.012,49	165.009,20	+7,02	181.454,00	11.697,00	+6,89
J05AX09	Maraviroc	2.631.131,68	106.622,23	+4,22	56.910,00	2.265,00	+4,14
L04	Immunosuppressiva	495.593.862,74	68.073.552,75	+15,92	15.360.377,92	1.040.415,69	+7,27
L04AB04	Adalimumab	122.204.928,18	11.430.566,87	+10,32	1.934.088,12	182.326,78	+10,41
L04AA31	Teriflunomid	9.946.801,16	8.481.640,56	+578,89	169.484,00	147.616,00	+675,03
L04AX06	Pomalidomid	9.273.441,85	7.566.964,46	+443,43	16.471,00	13.545,00	+462,92
L04AX04	Lenalidomid	31.099.236,05	4.870.827,89	+18,57	140.159,25	22.275,75	+18,90

**Tab. 5** Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2014 in €	Änderung zum Vorjahr in €	[+/-] in %	verordnete DDD 2014	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
L04AB06	Golimimab	20.463.151,13	4.794.957,23	+30,60	366.715,05	99.909,43	+37,45
L04AC07	Tocilizumab	14.525.491,41	4.697.976,65	+47,80	250.165,52	89.231,52	+55,45
L04AC05	Ustekinumab	13.526.579,25	4.449.320,65	+49,02	329.999,96	113.166,66	+52,19
L04AB05	Certralizumabpegol	11.032.580,16	4.092.728,04	+58,97	204.656,18	75.856,76	+68,90
L04AA25	Eculizumab	13.675.268,55	3.969.401,39	+40,90	11.007,42	3.145,65	+40,01
L04AB01	Etanercept	74.894.972,10	3.319.826,65	+4,64	1.226.781,96	54.085,66	+4,61
L04AA33	Vedolizumab	1.879.524,49	1.879.524,49	—	24.444,64	24.444,64	—
L04AA27	Fingolimod	28.581.713,29	1.582.732,56	+5,86	444.598,00	119.294,00	+36,67
L04AA24	Abatacept	9.203.430,87	1.398.212,93	+17,91	124.788,46	17.014,23	+15,79
L04AB02	Infliximab	34.325.543,50	1.281.259,72	+3,88	980.213,61	25.893,35	+2,71
L04AA23	Natalizumab	22.834.461,90	1.251.655,88	+5,80	282.988,30	6.990,70	+2,53
L04AC08	Canakinumab	2.586.227,19	1.181.735,54	+84,14	10.777,86	4.888,93	+83,02
L04AX05	Pirfenidon	4.984.595,49	1.118.672,88	+28,94	44.191,00	11.508,00	+35,21
L04AA34	Alemtuzumab	1.068.099,32	908.296,82	+568,39	9.418,27	8.054,64	+590,67
L04AD02	Tacrolimus	23.393.260,94	543.141,69	+2,38	933.438,00	19.551,00	+2,14
L04AA18	Everolimus	6.587.950,19	393.870,88	+6,36	280.772,43	17.511,77	+6,65
L04AA28	Belatacept	359.971,03	118.049,10	+48,80	11.700,00	5.600,00	+91,80
L04AC03	Anakinra	821.707,14	110.292,73	+15,50	21.896,00	2.856,00	+15,00
N07	Andere Mittel für das Nervensystem	62.159.143,31	33.842.436,57	+119,51	14.044.103,47	1.144.725,65	+8,87
N07XX09	Dimethylfumarat	39.586.122,00	39.586.122,00	*	491.617,00	491.617,00	*
N07XX05	Amifampridin	598.297,44	132.333,26	+28,40	5.200,00	1.150,00	+28,40
N07CA22	Cinnarizin und Dimenhydrinat	3.303.269,92	109.615,67	+3,43	1.361.083,56	43.417,49	+3,30
B01	Antithrombotische Mittel	189.783.809,44	31.526.958,43	+19,92	193.510.855,14	9.964.704,19	+5,43
B01AF01	Rivaroxaban	64.076.315,61	23.212.099,30	+56,80	17.803.163,00	6.489.545,50	+57,36

**Tab. 5** Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2014 in €	Änderung zum Vorjahr in €	[+/-] in %	verordnete DDD 2014	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
B01AF02	Apixaban	10.435.640,07	8.181.819,03	+ 363,02	3.428.225,00	2.804.360,00	+ 449,51
B01AE07	Dabigatranetexilat	15.615.175,36	2.496.410,70	+ 19,03	4.610.893,07	804.163,35	+ 21,12
B01AC21	Treprostinil	2.757.990,85	1.718.037,49	+ 165,20	4.472,12	2.988,40	+ 201,41
B01AB10	Tinzaparin	4.619.235,59	517.887,75	+ 12,63	1.287.122,39	140.695,22	+ 12,27
B01AB05	Enoxaparin	34.541.172,91	503.735,85	+ 1,48	13.011.788,11	126.161,84	+ 0,98
B01AB08	Reviparin	525.337,57	421.691,06	+ 406,86	191.924,77	164.018,28	+ 587,74
B01AB13	Certoparin	8.962.677,05	275.268,68	+ 3,17	2.075.192,31	-51.755,37	- 2,43
B01AD02	Alteplase	362.757,75	180.598,15	+ 99,14	183,10	92,20	+ 101,43
S01	Ophthalmika	97.462.288,61	12.173.622,34	+ 14,27	103.950.515,30	1.771.106,16	+ 1,73
S01LA05	Alfibrcept	9.758.549,05	6.365.427,51	+ 187,60	503.726,25	334.224,90	+ 197,18
S01LA04	Ranibizumab	15.022.958,27	3.038.499,01	+ 25,35	336.891,58	66.806,09	+ 24,74
S01ED62	Timolol und Bimatoprost	2.873.859,59	691.338,37	+ 31,68	3.168.690,00	662.640,00	+ 26,44
S01ED66	Timolol und Dorzolamid	6.217.060,52	434.059,56	+ 7,51	6.585.335,00	379.310,00	+ 6,11
S01BA01	Dexamethason	2.620.740,24	429.639,56	+ 19,61	2.436.572,53	163.853,95	+ 7,21
S01EE01	Latanoprost	8.874.106,49	365.245,85	+ 4,29	13.259.110,00	1.395.230,00	+ 11,76
S01EC03	Dorzolamid	3.403.604,06	333.202,34	+ 10,85	3.178.355,55	220.606,78	+ 7,46
S01EE03	Bimatoprost	3.863.224,68	276.423,55	+ 7,71	4.626.990,00	293.340,00	+ 6,77
S01BC10	Nepafenac	246.165,19	214.863,01	+ 866,42	277.130,56	243.630,90	+ 727,26
S01XA22	Ocriplasmin	253.873,07	195.264,33	+ 333,17	75,00	58,00	+ 341,18
S01EA05	Brimonidin	2.340.511,23	116.040,05	+ 5,22	3.353.650,00	216.275,00	+ 6,89
S01BA15	Fluocinoloneacetamid	115.310,10	105.477,82	+ 1.072,77	13,00	12,00	+ 1.200,00
S01AE01	Ofloxacin	3.561.424,40	104.482,33	+ 3,02	6.282.598,01	155.149,44	+ 2,53
L01	Antineoplastische Mittel	187.493.156,88	11.255.516,69	+ 6,39	3.072.174,68	26.041,68	+ 0,85
L01XC03	Trastuzumab	5.157.469,79	3.590.168,03	+ 229,06	43.160,84	29.286,52	+ 211,08
L01XE23	Dabrafenib	3.366.356,18	3.047.084,94	+ 954,32	12.080,00	10.960,00	+ 978,57
L01XE08	Nilotinib	13.789.374,52	2.566.455,30	+ 22,87	100.725,03	19.357,35	+ 23,79

**Tab. 5** Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2014 in €	Änderung zum Vorjahr in €	[+/-] in %	verordnete DDD 2014	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
L01XE21	Regorafenib	2.759.352,28	1.566.366,46	+ 131,30	15.512,00	9.660,00	+ 165,07
L01XE27	Ibrutinib	1.422.325,95	1.422.325,95	—*	4.362,83	4.362,83	—*
L01XE13	Afinib	1.173.742,45	1.173.742,45	—*	9.198,00	9.198,00	—*
L01XE06	Dasatinib	7.600.389,09	1.052.038,16	+ 16,07	33.575,00	4.440,00	+ 15,24
L01XE11	Pazopanib	6.927.167,57	1.000.133,36	+ 16,87	45.300,00	6.592,50	+ 17,03
L01XX43	Vismodegib	1.223.334,68	885.617,18	+ 262,24	4.172,00	3.136,00	+ 302,70
L01XE16	Cizotinib	2.117.060,13	873.068,20	+ 70,18	9.876,00	4.884,00	+ 97,84
L01XC14	Trastuzumabemtansin	777.427,88	777.427,88	—*	2.564,92	2.564,92	—*
L01XC02	Rituximab	6.503.177,66	464.683,23	+ 7,70	50.323,66	3.729,91	+ 8,01
L01DC03	Mitomycin	3.332.856,38	452.885,26	+ 15,73	100.244,18	7.883,66	+ 8,54
L01XE24	Ponatinib	706.665,44	397.955,36	+ 128,91	2.330,00	1.270,00	+ 119,81
L01XX47	Idelalisib	378.961,96	378.961,96	—*	1.920,00	1.920,00	—*
L01XE18	Ruxolitinib	9.503.037,97	353.539,35	+ 3,86	66.745,91	12.625,41	+ 23,33
L01XE10	Everolimus	14.690.765,17	266.864,43	+ 1,85	85.200,00	-127,50	-0,15
L01XE14	Bosutinib	358.047,11	202.347,16	+ 129,96	2.100,00	1.450,40	+ 223,28
L01XC11	Ipilimumab	803.495,05	167.087,35	+ 26,25	890,00	260,00	+ 41,27
L01XX32	Bortezomib	781.982,84	157.007,85	+ 25,12	3.710,11	863,36	+ 30,33
L01XX05	Hydroxycarbamid	3.067.186,27	127.362,31	+ 4,33	511.874,89	25.897,89	+ 5,33
L01CX01	Trabectedin	120.283,90	104.490,40	+ 661,60	342,29	273,07	+ 394,44
L01XC13	Pentuzumab	159.730,01	101.692,78	+ 175,22	903,00	588,00	+ 186,67
C02	Anthyper-tonika	53.353.684,49	5.572.162,28	+ 11,66	43.750.557,61	421.444,55	+ 0,97
C02KX04	Maccitentan	3.198.223,98	3.198.223,98	—*	25.290,00	25.290,00	—*
C02KX05	Riociguat	2.476.375,02	2.476.375,02	—*	25.078,77	25.078,77	—*
C02KX02	Ambrisentan	5.806.565,72	408.840,77	+ 7,57	48.940,00	2.840,00	+ 6,16
C02CA06	Urapidil	3.893.805,07	341.423,96	+ 9,61	3.529.605,00	266.022,50	+ 8,15
C02AC05	Moxonidin	6.298.335,20	297.501,24	+ 4,96	26.264.771,30	183.239,45	+ 0,70

**Tab. 5** Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2014 in €	Änderung zum Vorjahr in €	[+/-] in %	verordnete DDD 2014	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
C02KX07	Tadalafil	1.934.623,02	233.457,95	+13,72	64.428,00	7.770,00	+13,71
C02DC01	Minoxidil	1.167.690,38	109.413,16	+10,34	226.746,25	17.716,25	+8,48
A16	Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	53.062.239,24	5.319.413,82	+11,14	126.799,65	1.389,25	+1,11
A16AB04	Agalsidase beta	3.465.139,55	1.710.556,29	+87,49	4.955,92	2.442,98	+87,22
A16AB02	Imglucerase	10.009.671,93	1.061.352,79	+11,86	5.580,03	593,18	+11,89
A16AB03	Agalsidase alfa	13.342.721,67	659.188,96	+5,20	18.984,53	948,52	+5,26
A16AB07	Alglucosidase alfa	5.856.339,40	560.199,38	+10,58	4.345,00	420,00	+10,70
A16AX07	Sapropterin	1.473.208,82	520.741,65	+54,67	7.161,49	2.391,45	+50,13
A16AB12	Elosulfase alfa	428.573,88	428.573,88	*	279,89	279,89	*
A16AB09	Idursulfase	5.247.993,81	285.048,26	+5,74	1.756,80	94,80	+5,70
A16AX08	Teduglutid	197.635,97	197.635,97	—	280,00	280,00	—
A16AX06	Miglustat	1.537.584,03	101.296,23	+7,05	4.676,00	308,00	+7,05
J06	Immunsera und Immunglobuline	48.141.757,03	4.366.199,39	+9,97	413.343,23	23.539,89	+6,04
J06BA02	Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung	33.841.655,40	3.507.590,48	+11,56	225.460,85	19.919,81	+9,69
J06BA01	Immunglobuline, normal human, zur extravasalen Anwendung	6.868.231,10	996.659,69	+16,97	67.992,34	8.532,92	+14,35
A10	Antidiabetika	259.739.707,83	3.995.443,85	+1,56	239.620.596,32	1.661.366,68	+0,70
A10AE04	Insulin glargin	29.807.358,40	3.114.101,98	+11,67	15.039.963,40	1.547.896,32	+11,47
A10BD07	Metformin und Sitagliptin	25.156.032,72	2.802.126,75	+12,54	14.828.842,00	3.226.356,00	+27,81
A10AE06	Insulin degludec	1.820.897,03	1.820.897,03	—	525.390,05	525.390,05	—
A10AB04	Insulin lispro	24.787.940,21	1.290.696,08	+5,49	14.931.225,84	744.367,62	+5,25
A10BD15	Metformin und Dapagliflozin	1.215.381,05	1.215.381,05	—	675.794,00	675.794,00	—
A10AB06	Insulin glulisin	9.104.209,38	1.177.816,12	+14,86	5.394.687,74	688.763,47	+14,64

**Tab. 5 Fortsetzung**

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2014 in €	Änderung zum Vorjahr in €	[+/-] in %	verordnete DDD 2014	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
A10BD10	Metformin und Saxagliptin	1.827.181,00	1.143.308,74	+ 167,18	1.169.000,00	815.878,00	+ 231,05
A10AB05	Insulin aspart	23.690.237,98	957.893,17	+ 4,21	14.212.248,49	553.124,47	+ 4,05
A10BH01	Sitagliptin	20.864.295,99	945.098,46	+ 4,74	11.803.911,00	2.294.302,50	+ 24,13
A10BX07	Liraglutid	10.159.807,20	772.220,97	+ 8,23	2.635.761,81	201.830,61	+ 8,29
A10AE05	Insulin detemir	15.825.738,44	725.483,64	+ 4,80	8.024.426,48	359.634,59	+ 4,69
A10AD04	Insulin lispro	2.960.252,81	276.224,16	+ 10,29	1.727.108,56	157.016,69	+ 10,00
A10BX11	Canagliflozin	256.618,28	256.618,28	—*	81.874,65	81.874,65	—*
A10BX12	Empagliflozin	163.444,97	163.444,97	—*	116.310,00	116.310,00	—*
<b>Gesamt (dargestellte Top 10)</b>		<b>1.654.350.612,12</b>	<b>247.644.596,74</b>	<b>+ 17,60</b>	<b>619.439.306,36</b>	<b>16.224.517,99</b>	<b>+ 2,69</b>

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

**Tab. 6** Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensenkungen in 2014 im Vergleich zu 2013 mit DDD der Barmer GEK

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2014 in €	Änderung zum Vorjahr in €	[+/-] in %	verordnete DDD 2014	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
C09	Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angio-System	226.461.487,47	-23.901.499,11	-9,55	1.057.637.327,84	+30.034.681,55	+2,92
C09CA08	Olmesartanmedoxomil	8.361.014,25	-8.144.989,48	-49,35	10.076.017,00	-8.585.423,00	-46,01
C09DA28	Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid	5.965.686,94	-5.717.949,70	-48,94	5.893.734,00	-4.934.510,00	-45,57
C09DA24	Irbesartan und Hydrochlorothiazid	5.812.249,61	-4.527.291,26	-43,79	9.751.244,00	-400.472,00	-3,94
C09DA27	Telmisartan und Hydrochlorothiazid	6.331.590,69	-3.053.180,94	-32,53	8.658.932,00	-374.792,00	-4,15
C09CA07	Telmisartan	5.470.323,14	-2.726.828,89	-33,27	14.396.306,70	+1.109.529,70	+8,35
C09BA25	Ramipril und Hydrochlorothiazid	13.829.533,16	-1.402.363,21	-9,21	62.791.030,00	-1.977.694,00	-3,05
C09CA04	Irbesartan	3.565.371,73	-1.060.047,96	-22,92	11.940.480,71	+425.753,83	+3,70
C09CA06	Candesartan	15.877.023,30	-771.039,63	-4,63	111.512.226,00	+21.683.346,00	+24,14
C09DA21	Losartan und Hydrochlorothiazid	4.197.083,95	-721.305,00	-14,67	10.525.914,00	-639.786,00	-5,73
C09XA02	Aliskiren	2.850.468,05	-701.008,14	-19,74	3.434.508,00	-848.568,00	-19,81
C09CA01	Losartan	4.741.335,84	-677.374,21	-12,50	21.015.416,73	-204.109,08	-0,96
C09CA02	Eprosartan	881.546,73	-478.894,28	-35,20	1.593.886,00	-284.172,00	-15,13
C09AA02	Enalapril	6.478.573,44	-473.364,86	-6,81	58.452.373,15	-4.864.288,97	-7,68
C09DA22	Eprosartan und Hydrochlorothiazid	1.348.925,57	-392.154,40	-22,52	1.862.952,00	-330.442,00	-15,07
C09AA03	Lisinopril	4.399.208,66	-286.898,48	-6,12	35.480.919,69	-2.497.592,43	-6,58
C09CA09	Azilsartanmedoxomil	283.380,34	-286.235,53	-50,25	399.490,00	-314.237,00	-44,03
C09BA22	Enalapril und Hydrochlorothiazid	2.826.335,86	-244.362,58	-7,96	13.298.770,00	-1.267.156,00	-8,70
C09BA23	Lisinopril und Hydrochlorothiazid	2.752.027,45	-237.352,12	-7,94	11.894.212,00	-898.002,00	-7,02
C09XA52	Aliskiren und Hydrochlorothiazid	1.192.753,54	-204.707,94	-14,65	933.716,00	-161.224,00	-14,72

**Tab. 6 Fortsetzung**

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2014 in €	Änderung zum Vorjahr in €	[+/-] in %	verordnete DDD 2014	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
C09AA01	Captopril	797.644,07	-149.188,97	-15,76	4.639.008,50	-897.279,00	-16,21
C09BB05	Ramipril und Felodipin	1.149.251,78	-138.550,40	-10,76	1.522.700,00	-183.250,00	-10,74
C09BA21	Captopril und Hydrochlorothiazid	659.480,90	-132.985,14	-16,78	3.372.250,00	-645.860,00	-16,07
C09DA26	Candesartan und Hydrochlorothiazid	14.804.702,05	-121.033,31	-0,81	30.729.400,00	+4.209.352,00	+15,87
C09DB04	Telmisartan und Amlodipin	1.066.190,25	-116.798,92	-9,87	1.046.304,00	-102.648,00	-8,93
C09BB06	Enalapril und Nitrendipin	530.712,01	-88.828,61	-14,34	698.280,00	-118.280,00	-14,49
C09BA65	Ramipril und Piretanid	639.914,66	-80.842,24	-11,22	998.260,00	-137.458,00	-12,10
C09BB10	Trandolapril und Verapamil	289.521,58	-58.170,31	-16,73	383.880,00	-76.790,00	-16,67
C09BA27	Benazepril und Hydrochlorothiazid	400.377,64	-53.532,74	-11,79	1.615.712,00	-226.744,00	-12,31
L03	Immunstimulanzien	204.896.234,94	-19.879.141,26	-8,84	3.521.068,30	-455.668,15	-11,46
L03AB07	Interferon beta-1a	90.740.584,93	-9.529.351,99	-9,50	1.300.408,91	-177.219,22	-11,99
L03AX13	Glatirameracetat	45.464.037,71	-5.825.985,74	-11,36	862.322,00	-64.380,00	-6,95
L03AB08	Interferon beta-1b	29.818.824,13	-3.889.899,88	-11,54	577.822,00	-75.960,00	-11,62
L03AB11	Peginterferon alfa-2a	1.967.691,62	-1.857.074,57	-48,55	47.619,88	-45.149,96	-48,67
L03AA13	Pegfilgrastim	19.642.242,72	-1.822.754,62	-8,49	228.380,00	-30.660,00	-11,84
L03AB10	Peginterferon alfa-2b	462.684,87	-364.595,28	-44,07	11.781,30	-8.370,69	-41,54
L03AB05	Interferon alfa-2b	1.221.177,55	-316.353,31	-20,58	43.103,90	-12.136,24	-21,97
L03AB04	Interferon alfa-2a	1.049.540,61	-301.340,83	-22,31	42.844,60	-12.078,15	-21,99
L03AA10	Lenograstim	1.386.655,48	-274.205,14	-16,51	6.578,96	-1.320,74	-16,72
L03AX03	BCG-Impfstoff	739.652,45	-249.721,92	-25,24	131.848,35	-51.727,22	-28,18
L03AB18	Interferon gamma-1b	18.397,00	-147.929,04	-88,94	259,26	-2.087,04	-88,95
J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung	97.380.604,96	-7.093.152,34	-6,79	45.699.266,84	-4.302.160,52	-8,60

**Tab. 6 Fortsetzung**

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2014 in €	Änderung zum Vorjahr in €	[+/-] in %	verordnete DDD 2014	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
J01DD08	Cefixim	1.107.333,86	-1.100.974,97	-49,86	325.646,00	-281.843,50	-46,39
J01FA06	Roxithromycin	2.469.320,41	-693.252,47	-21,92	1.435.614,96	-382.345,73	-21,03
J01FA09	Clarithromycin	2.801.933,18	-651.426,23	-18,86	1.857.361,41	-417.776,28	-18,36
J01DC02	Cefuroxim	11.033.426,13	-577.825,46	-4,98	7.001.355,81	-451.408,67	-6,06
J01FA10	Azithromycin	4.568.157,17	-522.257,01	-10,26	1.674.773,00	-190.645,20	-10,22
J01AA02	Doxycyclin	4.209.189,98	-521.960,37	-11,03	5.933.626,20	-945.151,80	-13,74
J01CA04	Amoxicillin	9.417.412,33	-503.071,26	-5,07	9.753.738,25	-655.070,50	-6,29
J01DC04	Cefaclor	3.425.594,91	-495.162,11	-12,63	1.348.625,03	-175.484,19	-11,51
J01MA14	Moxifloxacin	2.589.577,57	-492.988,02	-15,99	395.974,00	-57.442,00	-12,67
J01MA02	Ciprofloxacin	7.679.565,45	-380.146,29	-4,72	2.574.548,10	-79.822,30	-3,01
J01DD13	Cefpodoxim	2.230.670,22	-265.332,32	-10,63	526.711,00	-58.604,50	-10,01
J01FF01	Clindamycin	6.550.715,66	-224.232,06	-3,31	2.498.177,58	-99.004,68	-3,81
J01GB01	Tobramycin	2.603.361,30	-223.681,43	-7,91	49.530,41	-3.756,60	-7,05
J01EE01	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	2.622.607,79	-223.146,00	-7,84	1.428.982,50	-106.818,75	-6,96
J01MA12	Levofloxacin	2.170.996,36	-212.784,44	-8,93	964.526,00	-95.353,00	-9,00
J01FA01	Erythromycin	1.042.713,78	-210.431,69	-16,79	463.858,18	-105.894,84	-18,59
J01CE02	Phenoxymethylpenicillin	3.365.251,01	-177.197,68	-5,00	2.197.546,38	-121.446,41	-5,24
J01DD14	Ceftibuten	582.323,20	-139.376,04	-19,31	151.243,96	-37.203,42	-19,74
J01CE08	Benzylpenicillin-Benzathin	52.890,69	-113.774,07	-68,27	572,09	-1.635,25	-74,08
J01MA01	Ofoxacin	622.677,86	-104.052,33	-14,32	199.676,00	-30.725,00	-13,34
J01MA06	Norfloxacin	573.866,55	-66.870,76	-10,44	214.460,00	-21.839,00	-9,24
N05	Psycholeptika	123.906.430,53	-4.061.365,02	-3,17	70.059.840,89	-114.225,09	-0,16
N05AH04	Quetiapin	25.626.624,84	-2.576.857,32	-9,14	6.825.333,75	+249.451,88	+3,79
N05AH03	Olanzapin	6.315.253,40	-1.956.958,69	-23,66	4.834.317,10	+231.056,80	+5,02

**Tab. 6 Fortsetzung**

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2014 in €	Änderung zum Vorjahr in €	[+/-] in %	verordnete DDD 2014	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
N05AE04	Ziprasidon	2.944.187,55	-1.336.655,56	-31,22	652.383,00	-14.154,00	-2,12
N05AX08	Risperidon	12.558.206,58	-516.206,66	-3,95	3.955.230,64	-8.720,23	-0,22
N05BA04	Oxazepam	1.251.807,12	-103.771,22	-7,66	1.158.406,00	-90.254,00	-7,23
N05BA08	Bromazepam	1.207.939,26	-72.769,80	-5,68	1.856.406,00	-131.994,00	-6,64
N05AL01	Sulpidid	840.065,16	-65.103,58	-7,19	387.309,38	-29.661,88	-7,11
A03	Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	10.700.486,64	-2.660.992,90	-19,92	9.924.222,76	-1.167.207,53	-10,52
A03FA01	Metoclopramid	5.211.527,08	-3.173.985,07	-37,85	5.271.677,87	-1.377.218,16	-20,71
J07	Impfstoffe	9.293.900,84	-2.529.341,44	-21,39	104.349,00	-49.413,00	-32,14
J07BH01	Rotavirus, lebend abgeschwächt	625.030,77	-1.616.455,32	-72,12	9.240,00	-23.906,00	-72,12
J07BH02	Rotavirus, pentavalent, lebend, Reassortanten	344.083,27	-1.054.751,39	-75,40	7.542,00	-23.118,00	-75,40
J07BB02	Influenza, inaktiviert, Spaltvirus oder Oberflächenantigen	63.601,67	-119.548,76	-65,27	3.036,00	-5.068,00	-62,54
J07BM02	Humane Papillomvirus-Impfstoff (Typen 16, 18)	842.899,98	-111.484,36	-11,68	5.859,00	-676,00	-10,34
J07BC01	Hepatitis B, gereinigtes Antigen	382.197,05	-70.982,17	-15,66	6.574,00	-1.357,00	-17,11
R05	Husten- und Erkältungsmittel	15.686.186,87	-2.499.700,38	-13,75	11.504.239,92	-1.943.387,17	-14,45
R05DA04	Codein	2.534.516,23	-862.460,03	-25,39	860.652,94	-297.908,25	-25,71
R05DA07	Noscapin	2.266.050,07	-351.511,31	-13,43	722.422,40	-120.447,44	-14,29
R05CB01	Acetylcystein	1.694.564,18	-346.644,00	-16,98	4.059.893,60	-553.215,00	-11,99
R05DA14	Dihydrocodein	1.865.142,15	-309.636,88	-14,24	607.938,48	-107.244,89	-15,00
R05CB06	Ambroxol	551.842,65	-138.951,49	-20,11	1.123.685,00	-278.419,00	-19,86
R05GB01	Doxycyclin mit Ambroxol	115.374,95	-103.277,26	-47,23	109.480,00	-95.480,00	-46,58

**Tab. 6 Fortsetzung**

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2014 in €	Änderung zum Vorjahr in €	[+/-] in %	verordnete DDD 2014	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
R05CP02	Efeublätter	1.085.210,09	-70.100,00	-6,07	2.405.881,50	-232.245,16	-8,80
C10	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	77.345.162,75	-2.008.496,97	-2,53	245.971.770,17	+7.978.351,41	+3,35
C10AA01	Simvastatin	36.097.649,78	-2.214.238,58	-5,78	164.170.564,53	-3.305.267,06	-1,97
C10BA02	Simvastatin und Ezetimib	17.901.013,11	-1.020.577,44	-5,39	8.015.870,00	-691.230,00	-7,94
C10AA04	Fluvastatin	1.571.549,95	-213.817,17	-11,98	6.142.945,07	-529.713,03	-7,94
C10AA03	Pravastatin	2.546.699,81	-202.014,10	-7,35	10.841.213,88	-455.776,63	-4,03
C10AX06	Omega-3-Fettsäuren inkl. andere Ester und Säuren	1.659.696,49	-121.568,95	-6,82	812.723,00	-44.932,00	-5,24
C10AB05	Fenofibrat	1.357.321,86	-116.003,61	-7,87	3.834.187,50	-342.693,50	-8,20
C10AB02	Bezafibrat	834.589,50	-75.042,23	-8,25	1.947.652,75	-168.207,27	-7,95
N02	Analgetika	217.608.899,96	-1.641.449,44	-0,75	78.169.354,16	+950.092,35	+1,23
N02BG07	Flupirtin	5.330.905,44	-6.057.521,25	-53,19	1.445.085,95	-1.981.573,37	-57,83
N02AE01	Buprenorphin	10.260.516,31	-2.937.204,86	-22,26	1.548.565,71	+6.119,48	+0,40
N02AA05	Oxycodon	18.239.201,83	-527.419,99	-2,81	2.852.018,86	+151.371,91	+5,61
N02AX02	Tramadol	9.842.728,81	-413.015,39	-4,03	9.310.158,77	-257.180,82	-2,69
N02BG10	Cannabinoide	1.210.875,94	-335.513,45	-21,70	119.625,00	+22.537,50	+23,21
N02AA01	Morphin	8.324.586,25	-254.462,49	-2,97	2.384.358,74	-105.004,07	-4,22
N02CC04	Rizatriptan	1.885.234,50	-206.176,52	-9,86	698.269,50	+70.291,50	+11,19
N02AA69	Codein in Kombination mit Paracetamol	1.199.291,71	-152.956,52	-11,31	550.207,30	-66.233,37	-10,74
N02BE01	Paracetamol	515.810,14	-71.005,27	-12,10	999.083,62	-164.128,44	-14,11
N02AB03	Fentanyl	33.111.356,27	-66.922,45	-0,20	7.560.896,80	-141.133,62	-1,83
N02BG08	Ziconolid	294.475,19	-61.614,44	-17,30	5.016,55	-1.058,29	-17,42
N02CC07	Frovatriptan	246.417,70	-61.208,87	-19,90	74.667,00	-11.415,00	-13,26

**Tab. 6** Fortsetzung

ATC-Code	Bezeichnung	Ausgaben 2014 in €	Änderung zum Vorjahr in €	[+/-] in %	verordnete DDD 2014	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
N02AA59	Codein, Kombinationen exkl. Psycholeptika	496.014,76	-57.919,70	-10,46	133.775,13	-15.566,01	-10,42
G03	Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	53.647.120,49	-1.261.020,71	-2,30	137.868.967,06	-1.502.311,42	-1,08
G03FA01	Norethisteron und Estrogen	2.394.547,80	-815.806,79	-25,41	4.876.405,70	-1.728.000,48	-26,16
G03AA12	Drospirenon und Ethinylestradiol	1.156.305,55	-400.694,72	-25,74	2.581.156,00	-784.108,00	-23,30
G03GA06	Follitropin beta	1.542.121,56	-339.218,91	-18,03	36.167,97	-8.099,97	-18,30
G03GA02	Humanes menopausales Gonadotrophin	1.238.036,40	-314.021,98	-20,23	35.015,00	-9.110,00	-20,65
G03GA05	Follitropin alfa	2.365.810,72	-228.845,66	-8,82	53.388,00	-5.727,00	-9,69
G03HB01	Cyproteron und Estrogen	716.467,42	-188.247,69	-20,81	2.340.520,00	-680.960,00	-22,54
G03AA09	Desogestrel und Ethinylestradiol	865.123,72	-182.454,76	-17,42	2.830.772,00	-528.836,00	-15,74
G03XC01	Raloxifen	876.995,33	-166.913,63	-15,99	626.864,00	-94.262,00	-13,07
G03AA15	Chlormadinon und Ethinylestradiol	2.150.352,60	-105.543,41	-4,68	6.297.984,00	-474.404,00	-7,00
G03CA57	Konjugierte Estrogene	756.377,87	-76.161,27	-9,15	1.814.326,56	-239.609,12	-11,67
G03FA17	Drospirenon und Estrogen	754.450,75	-74.388,75	-8,98	1.048.516,00	-104.916,00	-9,10
G03AA07	Levonorgestrel und Ethinylestradiol	3.509.142,12	-60.839,76	-1,70	12.825.596,00	+182.392,00	+1,44
G03CX01	Tibolon	537.309,33	-60.085,76	-10,06	551.068,00	-56.112,00	-9,24
<b>Gesamt (dargestellte Top 10)</b>		<b>1.036.926.515,45</b>	<b>-67.536.159,57</b>	<b>-6,11</b>	<b>1.660.460.406,93</b>	<b>29.428.752,43</b>	<b>+1,80</b>

**Tab. 7** Systemische Antibiotika gegen Akne nach Fachärzten 2013

Facharztgruppe	Anzahl Verordnungen	Anteil der Verordnungen in %	Ausgaben in €	Anzahl Packungen	verordnete DDD
Hautarzt	12.284	56,85	215.033,16	12.353	247.327,38
Hausarzt/ Allgemeinmedizin	5.480	25,36	92.487,39	5.528	104.014,12
Hausarzt/Internist	888	4,11	13.987,75	890	16.365,22
Kinder- und Jugendmedizin	678	3,14	12.268,53	706	11.535,48
Gynäkologie	875	4,05	11.226,20	883	16.544,99
HNO	592	2,74	7.235,06	593	7.986,57
unbekannt	315	1,46	5.476,93	325	6.437,39
Zahnarzt	156	0,72	1.981,22	156	2.154,79
Urologie	136	0,63	1.718,48	138	2.785,00
Internist	58	0,27	940,73	59	1.056,79
Chirurgie	62	0,29	838,87	62	1.007,50
Sonstige	33	0,15	520,33	35	642,29
Augenarzt	27	0,12	429,17	27	434,90
Neurologie/ Nervenheilkunde	12	0,06	364,86	22	347,50
Orthopäde	10	0,05	134,25	10	195,00
Radiologe/ Nuklearmedizin	1	0,00	15,68	1	10,00
<b>Summe</b>	<b>21.607</b>	<b>100,00</b>	<b>364.658,61</b>	<b>21.788</b>	<b>418.844,94</b>

**Tab. 8** Topische Antibiotika gegen Akne nach Fachärzten 2013

Facharztgruppe	Anzahl Verordnungen	Anteil der Verordnungen in %	Ausgaben in €	Anzahl Packungen	verordnete DDD
Hautarzt	12.281	59,57	261.607,16	12.430	247.196,26
Hausarzt/ Allgemeinmedizin	5.323	25,82	106.877,78	5.429	110.805,64
Kinder- und Jugendmedizin	1.949	9,45	37.569,21	2.025	36.846,11
Hausarzt/Internist	732	3,55	14.850,05	746	15.567,95
unbekannt	140	0,68	2.935,98	144	2.811,83
Gynäkologie	98	0,48	2.072,40	98	1.758,03
Internist	41	0,20	852,43	46	852,07
Chirurgie	14	0,07	286,37	14	297,53
HNO	12	0,06	246,48	12	227,50
Zahnarzt	8	0,04	135,57	8	129,62
Neurologie/ Nervenheilkunde	5	0,02	105,55	5	100,66
Orthopäde	5	0,02	73,92	5	71,50
Sonstige	4	0,02	67,45	4	65,75
Urologie	3	0,01	60,58	3	54,00
Radiologe/ Nuklearmedizin	1	0,00	14,15	1	12,50
<b>Summe</b>	<b>20.616</b>	<b>100,00</b>	<b>427.755,08</b>	<b>20.970</b>	<b>416.796,95</b>

**Tab. 9** Durchschnittliche Bevölkerung Deutschlands 2012

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

Quelle: GBE-Bund, 2014, eigene Darstellung

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

## 7 Literatur

- ABDA (2014). Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement. 2014. Geschäftsbereich Arzneimittel der ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Berlin. [www.abda.de/uploads/media/Grundsatzpapier.pdf](http://www.abda.de/uploads/media/Grundsatzpapier.pdf). (letzter Zugriff: 06.05.2015).
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2013). Nokardiose bei Lymphopenie durch Fumaderm® (aus der UAW-Datenbank). Deutsches Ärzteblatt 110 (23-24): A1220-A1221.
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2014a). Drug Safety Mail vom 07.11.2014. Erster Fall einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter Tecfidera® (Dimethylfumarat).
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2014b). Akutes Nierenversagen unter der Behandlung mit Fumarsäure bei Multipler Sklerose (aus der UAW-Datenbank). Deutsches Ärzteblatt 111 (25): A1177-A1178.
- Apolone G, Joppi R, Bertele V, Garattini S (2005). Ten years of marketing approvals of anti-cancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *Brit Jour Canc* 93: 504-509.
- Apolone G, Tafuri G, Trotta F, Garattini G et al. (2008). A new anti-cancer drug in the market: Good news for investors or for patients? *Europ Jour Canc* 44: 1786-1788.
- a-t – arznei-telegramm (2015). PML unter Dimethylfumarat-haltigen Mitteln (Fumaderm, Tecfidera). a-t 46: 40.
- AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2010). S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044: Harnwegsinfektionen Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langfassung 17. Juni 2010. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-044\\_S3\\_Harnwegsinfektionen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044_S3_Harnwegsinfektionen.pdf) (letzter Zugriff: 01.06.2015).
- AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2011). Behandlung der Akne. ICD-10 Ziffer: L70, Deutsche Dermatologische Gesellschaft. S2k – Leitlinie zur Therapie Akne. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-017\\_S2k\\_Behandlung\\_der\\_Akne\\_2011-verlängert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-017_S2k_Behandlung_der_Akne_2011-verlängert.pdf) (letzter Zugriff: 10.04.2015).

- Barth JH, MacDonald-Hull SP, Mark J (1993). Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a reevaluation of the needs for measurements of plasmalipids and liver function tests. *Br J Dermatol* 129: 704-707.
- Bertele V, Banzi R, Capasso F, Tafuri G, Trotta F, Apolone G, Garratini S (2007). Haematological anti-cancer drugs in Europe: any added value at the time of approval. *European Journal of Clinical Pharmacology* (613): 713-719.
- Beske F, Katalinic A, Peters E, Pritzkeleit R (2009). Morbiditätsprognose 2050. Fritz Beske Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel. Bd. 114. Kiel.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2009). Metamizol (Novalgine, Berlosin, Novaminsulfon, etc.): BfArM weist auf richtige Indikationsstellung und Beachtung von Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen hin. <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2009/RI-metamizol.html> (letzter Zugriff: 30.04.2015).
- Biogen IDEC (2013). Rote-Hand-Brief zu Fumaderm®: Wichtige Mitteilung an medizinische Fachkreise: Fumaderm® initial/Fumaderm®. Vermeidung des Risikos opportunistischer Infektionen durch Einhaltung regelmäßiger Laborkontrollen und weiterer Warnhinweise während der Therapie. <http://www.ak.dae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130625.pdf> (letzter Zugriff: 01.06.2015).
- Biogen IDEC (2014). Rote-Hand-Brief Tecfidera® (Dimethylfumarat): Bei einer Patientin mit schwerer und lang anhaltender Lymphopenie trat eine progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) auf. [http://www.akdae.de/Arznei\\_mittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20141204.pdf](http://www.akdae.de/Arznei_mittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20141204.pdf) (letzter Zugriff: 01.06.2015).
- BMG – Bundesministerium für Gesundheit (2013). Aktionsplan 2013 – 2015 des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland. [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/A/Arzneimittelversorgung/Aktionsplan\\_2013\\_-\\_2015.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/A/Arzneimittelversorgung/Aktionsplan_2013_-_2015.pdf) (letzter Zugriff: 01.06.2015).
- Böger R, Schmidt G (2013). Analgetika. In: Schwabe U, Paffrath D (eds). *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 257-274.
- Boeschen D, Fuchs D, Günther J, Glaeske G (2015 im Erscheinen). *Innovationsreport 2015. Auswertungsergebnisse von Routinedaten der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2012 und 2013 (Langfassung)*. SOCIUM und TK im Eigenverlag, Bremen.
- Bundestag (2014). Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Kathrin Vogler, Sabine Zimmermann (Zwickau), Susanna Karawanskij, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE. – Drucksache 18/2733 – Umgehung der frühen Nutzenbewertung bei neuen Arzneimitteln <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/029/1802964.pdf> (letzter Zugriff: 30.04.2015).

- Campbell JD, Zerzan J, Garrison LP Jr, Libby AM (2013). Comparative-effectiveness research to aid population decision making by relating clinical outcomes and quality-adjusted life years. *Clin Ther* 35(4): 364-70.
- Chivot M, Midoun H (1990). Isotretinoin and acne - a study of relapses. *Dermatologica* 180: 240-243.
- Dartsch D (2014). Ich frag` mal schnell meine Datenbank! *DAZ* 51: 64 ff.
- DEGAM – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2009a). Brennen beim Wasserlassen. DEGAM-Leitlinie Nr. 1, Anwenderversion der S3-Leitlinie. Harnwegsinfekte [http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-01\\_Langfassung\\_mit\\_KV\\_ZD.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-01_Langfassung_mit_KV_ZD.pdf) (letzter Zugriff: 01.06.2015).
- DEGAM – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2009b). Leitlinie Brennen beim Wasserlassen. Patienteninformation. [http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Patienteninformationen/Pat.info\\_Brennen\\_beim\\_Wasserlassen\\_2009.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Patienteninformationen/Pat.info_Brennen_beim_Wasserlassen_2009.pdf) (letzter Zugriff: 01.06.2015).
- Del Rosso J (2008). Emerging topical antimicrobial options for mild-to-moderate acne: a review of the clinical evidence. *J Drugs Dermatol* 7(2 Suppl): 2-7.
- Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (2014). Krebshäufigkeit – Die aktuellen Zahlen. Krebserkrankungen in Deutschland. <http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/krebshaeufigkeit-die-aktuellen-.html> (letzter Zugriff: 19.05.2015).
- DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (2014). Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Addendum zur Hepatitis C Leitlinie. [http://www.dgvs.de/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Therapie\\_der\\_chronischen\\_Hepatitis\\_C/MC\\_LL\\_2014\\_Hepatitis\\_C.pdf](http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Therapie_der_chronischen_Hepatitis_C/MC_LL_2014_Hepatitis_C.pdf) (letzter Zugriff: 10.03.2015).
- Djulgovic B, Lacevic M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, Kuderer NM, Lyman GH (2000). The uncertainty principle and industry-sponsored research. *The Lancet* 356: 635-638.
- Donner-Banzhoff N, Schrappe M, Lelgemann M (2007). Studien zur Versorgungsforschung. Eine Hilfe zur kritischen rezeption, *Zeitschrift für Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 101: 463-471.
- Dreno B (2004). Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 64(21): 2389-2397.

- Dréno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H, European Expert Group on Oral Antibiotics in Acne (2004). European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol* 14(6): 391-9.
- Eichler HG, Pignatti F, Flamion B, Leufkens H, Breckenridge A (2008). Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Drug Discovery* 7: 818-826.
- Ermis U, Weis J, Schulz JB (2013). PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* 368: 1657-1658.
- Flesch D, Schubert-Zsilavec M (2012). Tumortheraeutika vor der Zulassung. *PZ* 21: 16-19.
- Flückiger R, Furrer HJ, Rufli T (1988). Efficacy and tolerance of a miconazole-benzoyl peroxide cream combination versus a benzoyl peroxide gel in the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatologica* 177(2): 109-114.
- Fluhr JW, Degitz K (2010). Antibiotika, Azelainsäure und Benzoylperoxid in der topische Aknetherapie. *J Dtsch Dermatol Ges* 8 (Suppl 1): S24-30.
- Fricke U, Schwabe U (2014). Neue Arzneimittel 2013. In: Schwabe U, Paffrath, D (2014). *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Heidelberg. Springer.
- Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2014). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand 4/2014. Berlin. WlD O.
- Garner SE, Eady A, Bennett B, Newton JN, Thomas K, Popescu CM (2012). Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. Editorial Group: Cochrane Skin Group. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, CD002086.
- Ghodsí SZ, Orawa H, Zouboulis CC (2009). Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: A community-based study. *J Invest Dermatol* 129(9): 2136-2141.
- Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus S, Schellekens H, Leufkens HGM, ACG Egberts (2008). Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA* 300(16): 1887-1896.
- Glaeske G (2008). Mehr Sicherheit und Gerechtigkeit bei Behandlungsentscheidungen. Kosten-Nutzen-Analysen im Gesundheitssystem unter besonderer Berücksichtigung der Onkologie. *Onkologe* 14(7): 660-668.

- Glaeske G (2012a). The dilemma between efficacy as defined by regulatory bodies and effectiveness in clinical practice. *Dtsch Arztebl Int* 109(7): 115-6.
- Glaeske G (2012b). Surrogatendpunkte – irgendwo zwischen unverzichtbar und indiskutabel. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 106(3): 161-167.
- Glaeske G, Augustin M, Abholz H, Banik N, Brüggjenjürgen B, Hasford J, Hoffmann W, Kruse J, Lange S, Schäfer T, Schubert I, Trampisch HJ, Windeler J (2009). *Epidemiologische Methoden für die Versorgungsforschung*. *Gesundh wes* 71(10): 685-693.
- Glaeske G, Fischer E (1990). *Akne*. Berlin. Stiftung Warentest.
- Glaeske G, Rehrmann M, Höffken K, Ludwig WD, Schrappe M, Weißbach L, Wille E (2010). Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie. Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Bremen, im Eigenverlag. [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/O/Onkologie/Gutachten\\_Sicherstellung\\_einer\\_effizienten\\_Arzneimittelversorgung\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/O/Onkologie/Gutachten_Sicherstellung_einer_effizienten_Arzneimittelversorgung_in_der_Onkologie.pdf) (letzter Zugriff: 03.06.2015).
- Gollnick HP, Zouboulis CC (2014). Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int* 111(17): 301-12.
- Greiner W, Witte J (2015). *AMNOG-Report 2015*. Heidelberg. medhochzwei-Verlag GmbH.
- Gupta K, Hooton ThM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE (2011). IDSA Guidelines. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women. *Clin Infect Dis* 52 (5): e103-e120.
- GKV-Spitzenverband (2014). Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. [http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/zahlen\\_und\\_grafiken/gkv\\_kennzahlen/gkv\\_kennzahlen.jsp](http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/zahlen_und_grafiken/gkv_kennzahlen/gkv_kennzahlen.jsp) (letzter Zugriff: 03.06.2015).
- Häussler B, Thiede M (2008). Die Rolle der Biosimilars im Wettbewerb. Gutachten für Sandoz International. Berlin. IGES.
- Hoffmann F, van den Bussche H, Wiese B, Glaeske G, Kaduszkiewicz H (2014). Diagnoses indicating pain and analgesic drug prescription in patients with dementia: a comparison to age- and sex-matched controls. *BMC Geriatr* 14: 20.
- Hollis S, Campbell FD (1999). What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 319(7211): 670-674.

- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2011). IQWiG-Berichte – Nr. 107. Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A11-17. Version 1.0. Stand: 29.11.2011. [https://www.iqwig.de/download/A11-17\\_Boceprevir\\_Nutzenbewertung\\_gemaess\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-17_Boceprevir_Nutzenbewertung_gemaess_35a_SGB_V.pdf) (letzter Zugriff: 04.06.2015).
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012). IQWiG-Berichte – Nr. 115. Telaprevir – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A11-25. Version 1.0. Stand: 12.01.2012. [https://www.iqwig.de/download/A11-25\\_Telaprevir\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.PDF](https://www.iqwig.de/download/A11-25_Telaprevir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF) (letzter Zugriff: 04.06.2015).
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014a). IQWiG-Berichte – Nr. 239. Simeprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A14-18. Version: 1.0, Stand: 28.08.2014. [https://www.iqwig.de/download/A14-18\\_Simeprevir\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-18_Simeprevir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (letzter Zugriff: 04.06.2015).
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014b). IQWiG-Berichte – Nr. 251. Addendum zum Auftrag A14-18 (Simeprevir). A14-39 1.0 16.10.2014 [https://www.iqwig.de/download/A14-39\\_Addendum-zum-Auftrag-A14-18\\_Simeprevir.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-39_Addendum-zum-Auftrag-A14-18_Simeprevir.pdf) (letzter Zugriff: 04.06.2015).
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014c). IQWiG-Berichte – Nr. 261. Daclatasvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A14-31. Version: 1.0, Stand: 27.11.2014. [https://www.iqwig.de/download/A14-31\\_Daclatasvir\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-31_Daclatasvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (letzter Zugriff: 04.06.2015).
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014d). IQWiG-Berichte – Nr. 219. Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A14-05. Version: 1.0, Stand: 29.04.2014. [https://www.iqwig.de/download/A14-05\\_Sofosbuvir\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-05_Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (letzter Zugriff: 04.06.2015).
- Isstas S (2011). Pharmakovigilanz bei Patienten mit Phenprocoumon-Therapie: Untersuchungen zu potentiellen Interaktionen und Betreuungsqualität. Dissertation. Mainz, Johannes-Gutenberg Universität Mainz.
- Jin J, Sklar GE, Sen Oh VM, Chuen Li S (2008). Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 4(1): 269-286.
- Ko C, Chaudhry S (2002). The need for a multidisciplinary approach to cancer care. *J Surg Res* 105(1): 53-57.

- Lexchin J (2003). Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systemic review. *BMJ* 326(7400): 1-10.
- Liakou AI, Theodorakis MJ, Melnik BC, Pappas A, Zouboulis CC (2013). Nutritional clinical studies in dermatology. *J Drugs Dermatol.* 12(10): 1104-1109.
- Liekweg A, Eckhardt M, Taylor SC, Erdfelder E, Jaehde U (2005). Psychometric assessment and application of a questionnaire measuring patient: satisfaction with information on cancer treatment. *Pharm World Sci* 27(2): 96-103.
- Löffler M, Brosteanu O (2008). Qualitätssicherung durch wissenschaftsinitiierte klinische Studien unter onkologischen Versorgungsbedingungen. *Onkologie* 14(12): 1252-1259.
- Lohde H, Stahlmann R (Hrsg.) (2004). Nadifloxacin – irrationaler Einsatz eines Fluorchinolons zur lokalen Aknetherapie. *Zeitschr Chemother* 25: 27-28.
- Ludwig WD (2008). Kostenzuwächse bei neuen Wirkstoffen am Beispiel der Onkologie: Welche Ergebnisse benötigen wir zu patientenrelevanten Endpunkten aus klinischen Studien? *Gesellschaftspolitische Kommentare (gpk)* 49(Sonderausgabe 3): 36-41.
- Ludwig WD (2009). Kostenzuwächse bei neuen Wirkstoffen am Beispiel der Onkologie: Welche Ergebnisse benötigen wir zu patientenrelevanten Endpunkten aus klinischen Studien? *Gesundheitsökonomie Report* 1(1) Zum Symposium zur Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB): 37-42.
- Ludwig WD, Fetscher S, Schildmann J (2009), Teure Innovationen in der Onkologie – für alle? *Onkologie* 15(10): 1-7.
- Melnik BC (2013). Akne und Ernährung. *Hautarzt* 64 (4): 252-262.
- Mesquita-Guimarães J, Ramos S, Tavares MR, Carvalho MR (2006). A double-blind clinical trial with a lotion containing 5% benzoyl peroxide and 2% miconazole in patients with acne vulgaris. Neuausgabe von 1989: *Clin Exp Dermatol* 14(5): 357-360. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1989.tb02584.x.
- Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD (2007). Serious adverse drugs events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Archives of Internal Medicine* 167 (16): 1752-1759.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2015). Minocyclin 2015. <https://www.nice.org.uk/advice/ktt11>. (letzter Zugriff: 11.04.2015).
- Ochsendorf F (2006). Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 4(10): 828-841.

- Peppercorn J, Blood E, Winer E, Partridge A (2007). Association between pharmaceutical involvement and outcomes in breast cancer clinical trials. *Cancer* 109(7): 1239-1246.
- Radtke MA, Schäfer I, Augustin M (2010). Pharmacoecconomy in acne--evaluation of benefit and economics. *J Dtsch Dermatol Ges Suppl* 1:S105-14. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07175.x.
- Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK (2007). Potential Drug Interactions and Duplicate Prescriptions Among Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 99 (8): 592-600.
- RKI (2013). Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin.
- Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR (2009). Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother* 10(15): 2555-2562. doi: 10.1517/14656560903277228.
- Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M (2008). Prevalence of skin diseases in a cohort of 48, 665 employees in Germany. *Dermatology* 217: 169-72.
- Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J (2001). Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 145(1): 100-104.
- Scharnetzky E, Gries C, Schaa C, Rebscher H (2009): Probleme der onkologischen Versorgung aus Sicht einer gesetzlichen Krankenkasse. *ÄP Onkologie*, 2(2): 42-44.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2014). *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Simons S, Ringsdorf R, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, Schmidt-Wolf I, Kuhn W, Jaehde U (2011). Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Supp Care Cancer* 19: 1009-1018.
- SVR – Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (2002). *Addendum zum Gutachten 2000/2001: Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit – Band I bis III: Zur Steigerung von Effizienz und Effektivität der Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)*. Baden-Baden, Nomos.
- Talarico L, Chen G, Pazdur R (2004). Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol*, 22(22): 4626-4631.

- Tan AW, Tan HH (2005). Acne vulgaris: a review of antibiotic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 6(3): 409-418.
- Timmers L, Swart EL, Boons C, Mangnus D, van de Ven PM, Peters GJ, Boven E, Hugtenburg JG (2012). The use of capecitabine in daily practice: a study on adherence and patients' experiences. *Patient Prefer Adher* 6: 741-748.
- Valente Duarte de Sousa IC (2014). Novel pharmacological approaches for the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Invertig Drugs* 2: 1-22.
- van Luijn, JC F, Gribnau, FWj, Leufkens HGM (2006). Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorisation. *British Journal of Clinical Pharmacology* 63(2): 159-162.
- van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP (2013). PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med*. 368: 1658-1659.
- Weis J, Bartsch HH, Hennies F, Rietschel M, Heim M, Adam G, Gärtner U, Ammon A (1998). Complementary medicine in cancer patients: demand, patients' attitudes and psychological beliefs. *Onkologie* 21: 144-149.
- Worret WI, Fluhr JW (2006). Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges* 4(4): 293-300.
- Wulff I, Könnner F, Kölzsch M, Budnick A, Dräger D, Kreutz R (2012). Interdisciplinary guidance for pain management in nursing home residents. *Z Gerontol Geriatr* 45: 505-544.
- Zouboulis CC (2014). Acne vulgaris. *Der Hautarzt* 65, 8 733-750.
- WHO – World Health Organization (2014). ATC/DDD Index 2014. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (letzter Zugriff: 03.02.2015).

## Die Projektmitarbeiter

### Prof. Dr. Gerd Glaeske

\*1945

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

Seit 1999 Professor für Arzneimittelversorgungsforschung im SOCIUM – Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik (ehemals Zentrum für Sozialpolitik [ZeS] der Universität Bremen). Von 2007 bis 2015 Co-Leiter der Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung im 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](http://www.svr-gesundheit.de)), ab 2003 Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Von 2007 bis zum Rücktritt am 25. März 2008 von der Gesundheitsministerin berufenes Mitglied und gewählter Vorsitzender im wissenschaftlichen Beirat des BVA zur Erstellung eines Gutachtens zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich.

Mitglied der Drug-Utilization-Research-Group der WHO, seit 2005 nach vierjähriger Tätigkeit als 1. Vorsitzender der Gesellschaft für Arzneimittel-anwendungsforschung und Arzneimittel-epidemiologie (GAA) nun Berater des Vorstands. Seit Mai 2006 Mitglied im geschäftsführenden Vorstand und seit 2010 Hauptgeschäftsführer des Deutschen Netzwerkes Versorgungsforschung (DNVF). Mitglied in diversen medizinischen und epidemiologischen Fachgesellschaften. Ab 2009 vom österreichischen Bundesminister für Gesundheit berufenes Mitglied der Kommission für rationale Arzneimitteltherapie. Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der DAK und BKK24.

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

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

\*1960

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

Von 11/2002 bis 3/2004 wissenschaftliche Mitarbeiterin im Bremer Institut für Präven-tionsforschung und Sozialpolitik (BIPS) in der Abteilung für Sozialmedizin und Arznei-mittel-epidemiologie. Seit April 2004 wissenschaftliche Mitarbeiterin im Zentrum für So-zialpolitik (ZeS), ab 2015 SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung Soziale Ungleichheit und Sozialpolitik: Gesundheit, Pflege und Alter an der Universität Bremen.

## **Claudia Barth**

\*1981

Ausbildung zur Pharmazeutisch-Technischen-Assistentin in Bremen. Anschließend An-gestellte 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.

## **Milana Behrend**

\*1986

Studium der Pharmazie an der Universität Hamburg von 2005 bis 2009. Anschließend Pharmaziepraktikum im Bereich der Pharmazeutischen Technologie der School of Pharmacy, University of Otago, Neuseeland sowie in einer öffentlichen Apotheke in Hamburg. Anfang 2011 Erteilung der Approbation als Apothekerin. Seit Januar 2011 Mitarbeiterin der antares-apotheken oHG in Hamburg.

## **Stanislava Dicheva**

\*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 Sozialpolitik (ZeS), ab 2015 SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung Soziale Ungleichheit und Sozialpolitik: Gesundheit, Pflege und Alter an 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), ab 2015 SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung Soziale Ungleichheit und Sozialpolitik: Gesundheit, Pflege und Alter an der Universität Bremen.

## **Dipl. Soz. Friederike Höfel**

\*1964

Studium der Anglistik, Kunst und Philosophie in Berlin und Bremen. Ausbildung zur Wirtschaftsassistentin, Schwerpunkt Fremdsprachen in Bremen. Studium der Soziologie an der Universität Bremen. Seit März 2005 Mitarbeiterin im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), ab 2015 SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung Soziale Ungleichheit und Sozialpolitik: Gesundheit, Pflege und Alter an 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.

## **Sarah Volz**

\*1989

Studium des Integrierten Design an der Hochschule für Künste Bremen. Seit Oktober 2014 studentische Mitarbeiterin im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), ab 2015 SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung Soziale Ungleichheit und Sozialpolitik: Gesundheit, Pflege und Alter 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  
Pflegerreport 2010.  
ISBN 978-3-537-44105-8 Euro 14,90
- Band 6: Grobe, T.G., Dörning, H., Schwartz, F.W.: BARMER GEK Arztreport 2011.  
ISBN 978-3-537-44106-5 Euro 14,90
- Band 7: Schäfer, T., Schneider, A., Mieth, I.: BARMER GEK Zahnreport 2011.  
ISBN 978-3-537-44107-2 Euro 14,90
- Band 8: Glaeske, G., 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., Schicktanz, C.: BARMER GEK Arzneimittelreport 2012.  
ISBN 978-3-943-74479-8 Euro 14,90
- Band 15: Bitzer, E.M., Grobe, T.G., Neusser, S., Lorenz, C.: BARMER GEK Report Krankenhaus 2012.  
ISBN 978-3-943-74480-4 Euro 14,90
- Band 16: Kemper, C., Sauer, K., Glaeske, G.: BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2012.  
ISBN 978-3-943-74481-1 Euro 14,90
- Band 17: Rothgang, H., Müller, R., Unger, R., Weiß, C., Wolter, A.: BARMER GEK Pflegereport 2012.  
ISBN 978-3-943-74482-8 Euro 14,90
- Band 18: Grobe, T.G., Bitzer, E.M., Schwartz, F.W.: BARMER GEK Arztreport 2013.  
ISBN 978-3-943-74483-5 Euro 14,90
- Band 19: Schäfer, T., Schneider, A., Hussein, R., Bitzer, E.M.: BARMER GEK Zahnreport 2013.  
ISBN 978-3-943-74484-2 Euro 14,90
- Band 20: Glaeske, G., Schicktanz, C.: BARMER GEK Arzneimittelreport 2013.  
ISBN 978-3-943-74485-9 Euro 14,90
- Band 21: Bitzer, E.M., Grobe, T.G., Neusser, S., Lorenz, C.: BARMER GEK Report Krankenhaus 2013.  
ISBN 978-3-943-74486-6 Euro 14,90

- Band 22: Sauer, K., Kemper, C., Schulze, J., Glaeske, G.: BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2013.  
ISBN 978-3-943-74487-3 Euro 14,90
- Band 23: Rothgang, H., Müller, R., Unger, R.: BARMER GEK Pflegereport 2013.  
ISBN 978-3-943-74488-0 Euro 14,90
- Band 24: Grobe, T. G., Heller, G., Szecsenyi, J.: BARMER GEK Arztreport 2014.  
ISBN 978-3-943-74489-7 Euro 14,90
- Band 25: Rädcl, M., Hartmann, A., Bohm, S., Walter, M.: BARMER GEK Zahnreport 2014.  
ISBN 978-3-943-74490-3 Euro 14,90
- Band 26: Glaeske, G., Schicklantz, C.: BARMER GEK Arzneimittelreport 2014.  
ISBN 978-3-943-74491-0 Euro 14,90
- Band 27: Bitzer, E. M., Bohm, S., Hartmann, A., Priess, H.-W.: BARMER GEK Report Krankenhaus 2014.  
ISBN 978-3-943-74492-7 Euro 14,90
- Band 28: Sauer, K., Rothgang, H., Glaeske, G.: BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2014.  
ISBN 978-3-943-74493-4 Euro 14,90
- Band 29: Rothgang, H., Müller, R., Mundhenk, R., Unger, R.: BARMER GEK Pflegereport 2014.  
ISBN 978-3-943-74494-1 Euro 14,90
- Band 30: Grobe, T. G., Klingenberg, A., Steinmann, S., Szecsenyi, J.: BARMER GEK Arztreport 2015.  
ISBN 978-3-943-74495-8 Euro 14,90
- Band 31: Rädcl, M., Hartmann, A., Bohm, S., Priess, H.-W., Walter, M.: BARMER GEK Zahnreport 2015.  
ISBN 978-3-943-74496-5 Euro 14,90

## BARMER GEK Arzneimittelreport 2015

Der BARMER GEK Arzneimittelreport 2015 liefert eine erste repräsentative Übersicht über die Entwicklung der Arzneimittelausgaben im Jahr 2014 für deren rund 8,7 Millionen Versicherten. Diese Ergebnisse sind deshalb von besonderem Interesse, weil ab dem 1. April 2014 der Herstellerrabatt von vorher 16 auf sieben Prozent reduziert wurde und gleichzeitig neue und besonders kostenintensive Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C auf den Markt kamen. Bei der BARMER GEK haben diese Rahmenbedingungen denn auch die Arzneimittelausgaben um neun Prozent steigen lassen. Insgesamt wurden 4,5 Milliarden Euro für diesen Leistungsbereich ausgegeben, 520 Euro pro Versichertem. Diese Ausgaben wären im Übrigen deutlich höher, wenn nicht Rückvergütungen von rund 400 Millionen Euro aus Rabattverträgen die BARMER GEK entlastet hätten.

Besondere Aufmerksamkeit galt in diesem Report den Zytostatika-Rezepturen. Dieses Segment ist bisher relativ intransparent geblieben. Die BARMER GEK hat nun als erste gesetzliche Krankenkasse Analysen darüber

vorgelegt, welche Wirkstoffe in welcher Häufigkeit und zu welchen Kosten als individuelle Zubereitungen für Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen angefordert werden. Insgesamt entfallen auf diese Rezepturen bei der BARMER GEK 424 Millionen Euro, also knapp zehn Prozent der Gesamtausgaben für Arzneimittel.

Bei den qualitativen Analysen wurden Indikationen in den Mittelpunkt gestellt, bei deren Behandlung Antibiotika eine wichtige Rolle spielen, nämlich Akne bei jugendlichen Frauen und Männern und Harnwegsinfekte bei Frauen. Neben nachvollziehbaren Verordnungen ist auch eine teilweise Fehlversorgung anzunehmen, weil unnötig häufig und über lange Zeit topische Antibiotika bei Akne angewendet und die aktuellen Leitlinien zur Behandlung von Harnwegsinfekten nicht ausreichend beachtet werden. Die Verringerung von Antibiotikaresistenzen ist aber nur dann zu erreichen, wenn sowohl Ärzte als auch Patienten Leitlinien mehr Beachtung schenken. Die Ergebnisse des BARMER GEK Arzneimittelreports 2015 bieten dafür gute Daten und Argumente.

ISBN: 978-394-74497-2



9 783943 744972