

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 42

**BARMER**

# Arzneimittelreport 2023

Medikamentöse Schmerztherapie nicht-onkologischer  
ambulanter Patientinnen und Patienten

Daniel Grandt, Veronika Lappe  
und Ingrid Schubert



Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 42

**BARMER**

# Arzneimittelreport 2023

Medikamentöse Schmerztherapie nicht-onkologischer  
ambulanter Patientinnen und Patienten

Daniel Grandt, Veronika Lappe  
und Ingrid Schubert

## Impressum

### Herausgeber:

BARMER

Postfach 11 07 04

10837 Berlin

### Autoren:

Daniel Grandt, Klinikum Saarbrücken  
gGmbH, Klinik für Innere Medizin I,  
Saarbrücken

Veronika Lappe und Ingrid Schubert,  
Universitätsklinikum, Universität zu Köln,  
PMV forschungsguppe, Köln

### Allgemeine Datenanalyse:

Angela Fritsch, Daniela Stahn

### Konzeption, Redaktion und

### fachliche Prüfung:

André Breddemann, Heidi Günther,  
Nora Hoffmann, Nadine Markschat,  
Ursula Marschall, Nicole Osterkamp,

Christina Wittkop

BARMER

### Design und Realisation:

zweiband.media GmbH, Berlin

### Druck und Bindung:

ARNOLD group – Großbeeren

Printed in Germany

ISBN (Druck): 978-3-946199-87-8

ISBN (PDF): 978-3-946199-88-5

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. Die in diesem Buch verwendeten und nicht besonders kenntlich gemachten, durch Dritte geschützten Marken- und Warenzeichen unterliegen den Bestimmungen des jeweils gültigen Kennzeichenrechts und den Besitzrechten der jeweiligen eingetragenen Eigentümer. Änderungen und Irrtümer vorbehalten.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort .....	6
Zusammenfassung .....	8
<b>1</b> <b>Analysen zur Arzneimitteltherapie von Versicherten der BARMER</b> .....	<b>26</b>
1.1     Regulatorische Entwicklungen des Arzneimittelmarktes 2022 .....	26
1.2     Datenbasis und Methodik der Analysen .....	29
1.3     Ergebnisse der Analysen .....	30
1.3.1   Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter .....	30
1.3.2   Ausgabenentwicklung für Arzneimittel im Zeitverlauf .....	32
1.3.3   Arzneimittel mit den höchsten Umsätzen .....	34
1.3.4   Arzneimittel mit den höchsten Umsatzsteigerungen .....	36
1.3.5   Arzneimittelausgaben pro Versicherten im Jahr 2022 .....	38
1.3.6   Verordnungshäufigkeit von Wirkstoffen und Arzneimitteln .....	40
1.3.7   Arzneimitteltherapie nach Facharztgruppe .....	42
1.3.8   Versicherte nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte .....	48
1.3.9   Alters- und geschlechtsspezifische Analysen .....	49
1.3.10  Ausgabenentwicklung bei medikamentöser Tumortherapie .....	51
<b>2</b> <b>Medikamentöse Schmerztherapie nicht-onkologischer ambulanter Patientinnen und Patienten</b> .....	<b>62</b>
2.1     Inhalt und Zielsetzung des Schwerpunktteils .....	62
2.2     Methodik der Analysen .....	62
2.2.1   Beschreibung der Studienpopulation .....	62
2.2.2   Betrachtete Medikation .....	64
2.2.3   Definition und Einteilung von Schmerz .....	64

2.3	Häufigkeit, Art und Determinanten medikamentöser Schmerztherapie .....	67
2.3.1	Überblick über die Häufigkeit medikamentöser Schmerztherapie .....	67
2.3.2	Häufigkeit medikamentöser Langzeit-Schmerztherapie .....	70
2.3.3	Einfluss des Geschlechts auf die Verordnung von Schmerzmitteln .....	72
2.3.4	Verordnete Tagesdosen pro exponierter Patientin / pro exponiertem Patient .....	73
2.4	Medikamentöse Schmerztherapie mit Nichtopioiden .....	76
2.4.1	Prävalenz der Verordnung von Nichtopioiden in der Schmerztherapie .....	77
2.4.2	Am häufigsten verordnete Nichtopioid-Schmerzmittel .....	78
2.4.3	Langzeittherapie mit Nichtopioid-Schmerzmitteln .....	80
2.4.4	Arzneimitteltherapiesicherheit bei nichtopioider Schmerztherapie .....	82
2.5	Schmerztherapie mit Opioiden bei Patientinnen und Patienten ohne onkologische Erkrankung .....	99
2.5.1	Häufigkeit und Art der Opioidtherapie bei Versicherten ohne Tumordiagnose .....	101
2.5.2	Prozessuale Aspekte bei Beginn der Behandlung mit Opioiden .....	107
2.5.3	Polypharmazie und Multimorbidität bei nicht-onkologischen Patientinnen und Patienten mit Opioidtherapie .....	112
2.5.4	AMTS bei Behandlung nicht-onkologischer Patientinnen und Patienten mit Opioiden .....	123
2.6	Zusammenfassung .....	131
2.7	Innovationsfondsprojekte zum Thema „Schmerz“ mit Unterstützung der BARMER .....	141
	<b>Anhang</b> .....	150
	Methodische Hinweise zu den Arzneimittelanalysen .....	150
	Tabellenanhang .....	160

Verzeichnisse .....	166
Abkürzungsverzeichnis .....	166
Abbildungsverzeichnis .....	169
Tabellenverzeichnis .....	171
Literaturverzeichnis .....	175
Autorenverzeichnis .....	192

## Vorwort

Wer Schmerzen hat, wünscht sich, dass diese rasch aufhören. Doch welche Schmerzmittel sind in welchen Fällen geeignet? Wann überwiegt das Risiko eines Präparats dessen Nutzen? Diese Fragen beleuchtet die BARMER im Schwerpunktkapitel des aktuellen Arzneimittelreports aus gutem Grund näher. Denn 53 Prozent der Männer und 67 Prozent der Frauen in Deutschland berichten, im Verlauf eines Jahres unter Schmerzen gelitten zu haben. Jede beziehungsweise jeder dritte BARMER-Versicherte erhielt im Jahr 2021 eine medikamentöse Schmerztherapie. Die häufigsten verordneten nicht-opioiden Wirkstoffe sind das nichtsteroidale Antirheumatikum (NSAR) Ibuprofen, Metamizol und das NSAR Diclofenac. Opioide werden nicht nur bei Krebspatientinnen und -patienten verordnet. Wie der Report der BARMER zeigt, erhielten knapp sechs Prozent der Versicherten ohne Tumorerkrankung ein Opioid. Doch sind die zum Teil auch rezeptfreien Schmerzmittel bei jeder Patientin und jedem Patienten tatsächlich geeignet und sicher? Das hinterfragen die Analysen des vorliegenden Reports!

Leitlinien raten zum Beispiel davon ab, bei Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz NSAR zu verordnen. Bei den Betroffenen besteht ein Risiko, dass sich deren Symptomatik aufgrund der Wirkweise der NSAR noch einmal verschlechtert, selbst bei einem nur kurzfristigen Einsatz. Hier drohen nicht nur Krankenhausaufenthalte, sondern auch die Sterblichkeit wird erhöht. Trotzdem erhalten zahlreiche Versicherte mit einer Herzinsuffizienz NSAR und sind somit einem erheblichen und zugleich vermeidbaren gesundheitlichen Risiko ausgesetzt. Dies ist aber längst nicht die einzige identifizierte Gefahrenkonstellation. Ein weiteres Beispiel ist die Verordnung von NSAR trotz Niereninsuffizienz. Solche Schmerzmittel können in diesem Fall ein akutes Nierenversagen auslösen. Ein Risiko, welches mit einer anderen Medikation nicht auftreten oder zumindest erheblich minimiert würde. Zu einer Opioid-Therapie gehört die Verordnung und Einnahme eines Laxans, also eines Abführmittels. Auch dies wird nicht wie in Leitlinien empfohlen umgesetzt. Ein viertes Beispiel: Opioide sollten nicht zusammen mit Tranquilizern angewendet werden. Dies war jedoch bei rund jedem zehnten Versicherten mit einer Opioidverordnung der Fall.

Doch auch wenn viele Risiken einer Schmerztherapie vom Prinzip her längst bekannt sind und Gefahren vermeidbar wären, werden immer noch unpassende Wirkstoffe verordnet, oder es fehlt eine adäquate Begleittherapie. Die Verantwortung hierfür einfach bei den behandelnden Ärztinnen und Ärzten zu sehen, wäre zu kurz gegriffen. Denn häufig haben sie keine Chance, alle Erkrankungen und die Gesamtmedikation ihrer Patientinnen und Patienten zu kennen. Dies gilt umso mehr bei Personen, die wegen verschiedener Erkrankungen bei mehreren Ärztinnen und Ärzten in Behandlung sind oder sich zusätzlich Schmerzmittel selbst kaufen. Hier bedarf es eines vollständigen und aktuellen Medikationsplans. Die Leistungserbringenden müssen zudem elektronisch bei der Dokumentation unterstützt werden. Denn oftmals sind die Verordnungsmöglichkeiten schon in Anbetracht von inzwischen mehr als 450.000 ambulant verordneten Kombinationen von zwei Arzneimittelwirkstoffen viel zu komplex. Die BARMER entwickelt deshalb bereits seit Jahren praxistaugliche Lösungen zur Unterstützung der Arzneimitteltherapie. Allen voran ist hier AdAM zu nennen, ein Innovationsfondsprojekt für digital unterstütztes Medikamentenmanagement. Zudem ist es unerlässlich, dass auch die Patientinnen und Patienten entsprechend um die Risiken wissen. Hier besteht noch Aufklärungsbedarf, bei dem auch Apotheken, die Pflegenden sowie Angehörige einbezogen werden sollten.

Mein Dank gilt in besonderer Weise den Autorinnen und Autoren des Reports. Dieser ist ein Gemeinschaftswerk von Prof. Dr. med. Daniel Grandt aus Saarbrücken und Dr. Veronika Lappe sowie Dr. Ingrid Schubert von der PMV forschungsgruppe, Universität zu Köln. Den Leserinnen und Lesern des Reports wünsche ich eine anregende und aufschlussreiche Lektüre.

Prof. Dr. med. Christoph Straub  
Vorstandsvorsitzender der BARMER  
Berlin, im September 2023

## Zusammenfassung

Der diesjährige Arzneimittelreport analysiert die ambulante Therapie mit Schmerzmitteln bei erwachsenen Versicherten ohne Tumordiagnose.

### Ein großer Teil der erwachsenen Versicherten leidet unter Schmerzen

Schmerzen sind häufig: 53 Prozent der Männer und 67 Prozent befragter Frauen gaben an, im letzten Jahr Schmerzen gehabt zu haben. Bei Versicherten ohne Tumordiagnose hat jeder Dritte (32,7 Prozent) und jeder Zweite ab 80 Jahren (51,5 Prozent) 2021 eine Verordnung medikamentöser Schmerztherapie erhalten.

Die mit Abstand am häufigsten verordneten Nichtopioid-Wirkstoffe sind Ibuprofen und Metamizol. 16,7 Prozent der Versicherten haben innerhalb von zwölf Monaten eine Verordnung von Ibuprofen und 14,2 Prozent der Versicherten eine Verordnung von Metamizol erhalten. 5,7 Prozent aller Versicherten wurde 2021 ein Opioid verordnet.

### Frauen in allen Altersgruppen erhalten häufiger Schmerzmittel

Untersuchungen belegen, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wahrnehmung experimenteller Schmerzreize gibt (Osborne & Davis, 2022). Die Analysen bei BARMER-Versicherten zeigen in Übereinstimmung mit epidemiologischen Studien, dass Frauen in allen Altersgruppen mehr Tagesdosen von nichtopioiden Schmerzmitteln und Opioiden erhalten als gleichaltrige Männer. Der Unterschied beträgt insgesamt rund 20 Prozent.

### Ältere Versicherte erhalten vermehrt Schmerzmittel

Die Analysen zeigen, dass die Anzahl verordneter Tagesdosen mit zunehmendem Lebensalter deutlich steigt. Die verordneten Tagesdosen bei über 80-Jährigen liegen um 81 Prozent über den verordneten Tagesdosen bei Patientinnen und Patienten bis 64 Jahren. Von den ab 80-Jährigen sind 16,7 Prozent von Langzeitschmerztherapie, das

heißt einer Behandlung über einen Zeitraum von mehr als 91 Tagen und mit mehr als 91 Tagesdosen, betroffen.

65- bis 79-jährige Versicherte erhalten 1,7-mal so häufig Metamizol wie Versicherte von 18 bis 64 Jahren. Versicherte ab 80 Jahren erhalten 1,9-mal so häufig eine Verordnung von Metamizol wie 65- bis 79-Jährige. In der Altersgruppe ab 80 Jahre steigt der Anteil der Versicherten mit Langzeittherapie von Metamizol deutlich. Hier bekommt fast jeder fünfte Behandelte eine Langzeitbehandlung (18,2 Prozent).

Ab 80 Jahren erhalten Versicherte 5,5-mal häufiger eine Verordnung von Opioiden als Versicherte bis zu 64 Jahren. 18,1 Prozent der ab 80-Jährigen, 8,0 Prozent der 65- bis 79-Jährigen und 5,7 Prozent aller Versicherten wurde 2021 ein Opioid verordnet.

## Risiken der Schmerztherapie mit Nichtopioiden

### Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR ist gemeinsam, dass sie über die Hemmung von Cyclooxygenasen die Synthese von Prostaglandinen hemmen. Prostaglandine sind wichtige Mediatoren bei Entzündungsprozessen und Schmerz. Diese Hemmung der Prostaglandinsynthese ist für die gefährlichsten Nebenwirkungen verantwortlich: von der Begünstigung der Entstehung von Geschwüren und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt über die Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen und zur Begünstigung von Blutungen durch die Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion.

### Verordnung von NSAR trotz Herzinsuffizienz

Bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz besteht aufgrund der NSAR-bedingten Flüssigkeitsretention ein erhöhtes Risiko der Verschlechterung der Symptomatik mit Notwendigkeit stationärer Krankenhausbehandlung. Leitlinien raten daher von dem Einsatz von NSAR bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz ab. Die Risikoerhö-

hung ist dosisabhängig und setzt bereits bei kurzfristiger Therapie ein (Gislason et al., 2009) Auch die Mortalität wird signifikant erhöht, am stärksten durch Diclofenac ( $> 100$  mg/d: OR 14,69, KI 10,9–19,7,  $p < 0,001$ ), aber auch durch Ibuprofen in höherer Dosis ( $> 1.200$  mg/d: OR 6,43, KI 5,26–7,86;  $p < 001$ ). NSAR sollten daher nur mit äußerster Zurückhaltung bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz eingesetzt werden (Page & Henry, 2000).

Vergleicht man die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei allen Versicherten mit der bei Versicherten mit NSAR-Verordnung (2,3 Prozent vs. 1,6 Prozent bei 18- bis 64-Jährigen; 15 Prozent vs. 8,7 Prozent bei 65- bis 79-Jährigen und 36,6 Prozent vs. 20,5 Prozent bei älteren Versicherten), erkennt man, dass dieses Risiko bei der Verordnung von NSAR häufig berücksichtigt wird.

Trotzdem – absolut betrachtet – hat fast jeder zehnte Versicherte zwischen 65 und 79 Jahren und jeder fünfte Versicherte mit NSAR-Verordnung ab 80 Jahren auch eine dokumentierte Herzinsuffizienz und ist damit einem relevanten vermeidbaren Risiko ausgesetzt.

## Verordnung von NSAR trotz Niereninsuffizienz

Nichtsteroidale Antirheumatika verschlechtern über die Hemmung der prostaglandinabhängigen Nierendurchblutung die Nierenfunktion. Bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion sind sie mit einem deutlich erhöhten Risiko für das Auslösen eines akuten Nierenversagens verbunden und deshalb zu vermeiden. Nur der Teil der Patientinnen und Patienten, bei denen die Funktionseinschränkung der Nieren chronisch und als Diagnose kodiert ist, kann identifiziert werden.

Es fällt auf, dass verordnende Ärztinnen und Ärzte sehr wohl das Risiko eines akuten Nierenversagens durch NSAR ernst nehmen. Während ab 80-Jährige in 24,2 Prozent der Fälle eine Niereninsuffizienz aufweisen, sind es nur 11,9 Prozent der ab 80-Jährigen mit NSAR-Verordnung.

Absolut betrachtet ist der Anteil von Patientinnen und Patienten mit risikobehafteter Kombination von NSAR plus Niereninsuffizienz bei über 80-Jährigen im Vergleich zu den unter 65-Jährigen aber 30-fach höher. Jeder neunte Versicherte mit NSAR ab 80 Jahren hat eine dokumentierte Niereninsuffizienz.

## Verordnung von NSAR in Kombination mit ACE-Hemmern und Diuretika

Die Dreifachkombination von Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-blockierenden Arzneimitteln, NSAR und Diuretika, englisch „Triple Whammy“, geht mit einem hohen Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens einher (number needed to harm [NNH] 1:158) (Dreischulte et al., 2015). Besonders gefährdet sind ältere Patientinnen und Patienten sowie solche mit vorbestehender chronischer Nierenerkrankung. In der S2k-Leitlinie „Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität“ wird daher ausgeführt: „Die Dreifachkombination von ACE-Hemmern, Diuretika und NSAR („Triple Whammy“) soll wegen des Risikos für ein akutes Nierenversagen nicht eingesetzt werden“ (Grandt & Gamstätter, 2023).

Die Analysen zeigen, dass fast jeder dritte ab 80-jährige (48.587 Versicherte) und fast jeder vierte 65- bis 79-jährige Versicherte (80.237 Versicherte) mit Verordnung eines NSAR einen „Triple Whammy“ erhält.

## Blutungsrisiko durch Kombinationsverordnung von NSAR ohne PPI

Eine Verringerung der Schleimhautprotektion im oberen Gastrointestinaltrakt durch Hemmung der Prostaglandinsynthese ist eine zwangsläufige Nebenwirkung der NSAR, die bei allen NSAR auftritt, auch wenn dies bei selektiven COX-2-Inhibitoren geringer ausgeprägt ist (Monteiro et al., 2022). Deutlich verstärkt wird das Risiko durch die Kombination mit einer Reihe von weiteren Arzneimitteln. Die Hemmung der Magensäuresekretion durch Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) wirkt diesem Risiko entgegen.

## NSAR in Kombination mit Antikoagulanzen

Eine Fallserie, die 114.835 Patientinnen und Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung einschloss, fand unter einer Komedikation von NSAR und Antikoagulanzen ein relativ geringes Risiko für eine obere gastrointestinale Blutung von 8,69 (95%-KI 7,39–10,35) (Masclee et al., 2014). In einer retrospektiven Kohortenstudie reduzierte eine begleitende PPI-Medikation das Risiko, wegen einer oberen gastrointestinalen Blutung hospitalisiert zu werden, bei Patientinnen und Patienten, die Warfarin zusammen mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder einem NSAR einnahmen, um 45 Prozent (Ray et al., 2016).

Die Analysen zeigen, dass 40 Prozent der mit NSAR und Antikoagulanzen behandelten Patientinnen und Patienten keine Verordnung eines PPI erhielten.

## NSAR in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern

Die Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern mit NSAR, einschließlich COX-2-selektiver NSAR, erhöht das Risiko für gastrointestinale Blutungen im Vergleich zur Monotherapie mit diesen Wirkstoffen. Durch eine begleitende Behandlung mit PPI kann das Risiko für gastroduodenale Blutungen bei Patientinnen und Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und einem nichtsteroidalen Antirheumatikum effektiv reduziert werden (Grandt & Gamstätter, 2023; Masclee et al., 2014).

Fast 40 Prozent der Versicherten mit Verordnung von NSAR und Thrombozytenaggregationshemmern erhielten keinen PPI.

## NSAR in Kombination mit Glukokortikoiden

Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig NSAR und orale Glukokortikoide einnahmen, wiesen in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie ein 15-fach erhöhtes Risiko für ein peptisches Ulkus auf, im Vergleich zu denjenigen, die weder NSAR noch Glukokortikoide einnahmen (Piper et al., 1991).

Fast 40 Prozent der Versicherten mit Verordnung von NSAR und Glukokortikoiden erhielten keinen PPI.

## Häufigkeit der Agranulozytose unter Metamizol

Das Auftreten einer Agranulozytose unter Metamizol ist eine bekannte, seltene Nebenwirkung des Arzneimittels (Andrade et al., 2016). Die Agranulozytose unter Metamizol kann nach wenigen Tagen, aber auch nach mehrmonatiger Therapie auftreten (Stamer et al., 2017). In Deutschland hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als zuständige Bundesoberbehörde im Mai 2009 in einem Rote-Hand-Brief vor dem Risiko der Agranulozytose unter Metamizol gewarnt und auf die eng begrenzte Indikation für seinen Einsatz hingewiesen.

Bei den inzidenten Metamizol-Empfängerinnen und -Empfängern 2018 bis 2020 hatten im Durchschnitt der drei Jahre 2,77 pro 100.000 eine Krankenhaushauptdiagnose Agranulozytose, bei den anderen inzidenten Schmerzpatientinnen und -patienten 0,29 pro 100.000. Drei der 35 im Dreijahreszeitraum 2018 bis 2020 betroffenen Patientinnen und Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthalts beziehungsweise innerhalb von zwei Wochen nach Entlassung. Die Todesursache ist aus den Routinedaten nicht abzuleiten.

Untersucht wurde für das Jahr 2021 zusätzlich das Auftreten eines Krankenhausaufenthalts mit der Hauptdiagnose Agranulozytose bei Versicherten mit neu beginnender und mit längerfristiger Metamizol-Therapie. Es zeigt sich, dass bei 3,96 pro 100.000 Metamizol erhaltenden Versicherten eine Agranulozytose mit stationärer Behandlungsbedürftigkeit aufgetreten ist, während bei Verordnung anderer Nichtopioide nur bei 0,85 pro 100.000 exponierten Versicherten eine stationär behandelte Agranulozytose auftrat (Faktor 4,66).

## Kombination von Metamizol mit Methotrexat

Ein „No-Go“ der Behandlung ist die gleichzeitige Verordnung von Metamizol und Methotrexat zumindest ab 80 Jahren, da dies das Risiko einer Agranulozytose vervielfacht. Die Analyse der EudraVigilance-Datenbank zeigt ein 4,5-fach erhöhtes Risiko von Agranulozytosen für diese Kombination, das bei ab 80-Jährigen sogar 8,1-fach erhöht ist (Bagatini et al., 2011; Hoffmann et al., 2020).

Analysen der Metamizol-Verordnungen BARMER-Versicherter 2021 zeigen, dass 1,1 Prozent der Versicherten gleichzeitig Verordnungen von Methotrexat erhielten, wobei 22,4 Prozent dieser Versicherten 80 Jahre und älter waren. 23,7 Prozent der Versicherten, die wegen Agranulozytose stationär behandelt wurden, hatten zeitgleich Verordnungen von Metamizol und Methotrexat erhalten. Hier wird ein hoch relevantes Risiko nicht adäquat berücksichtigt.

## Risiken der Schmerztherapie mit Opioiden

Auch wenn Opiode die stärksten bekannten Schmerzmittel sind, bedeutet dies nicht, dass sie bei allen Schmerzformen und bei allen Patientinnen und Patienten wirksam beziehungsweise besser wirksam sind als andere Schmerzmittel. Die von 28 Fachgesellschaften verantwortete S3-Leitlinie LONTS (Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen), die kürzlich aktualisiert wurde, gibt evidenzbasierte Empfehlungen (Häuser et al., 2020).

## Prävalenz der Schmerztherapie mit Opioiden

5,7 Prozent der BARMER-Versicherten ohne Tumordiagnose erhielten 2021 mindestens eine Verordnung eines Opioids. Rund ein Drittel (32,5 Prozent) der Versicherten mit Opioidverordnung erhielt diese im Jahr 2021 in Langzeittherapie. Mit steigendem Alter nimmt der Anteil der Patientinnen und Patienten zu, die die Opioidwirkstoffe in Langzeitverordnung erhalten. Etwa 37 Prozent der Versicherten mit einer Opioidverordnung 2021 hatten nur 2021 eine Verordnung eines Opioids, 93.148 Versicherte, das heißt 1,4 Prozent aller 6.771.075 Versicherten ohne Tumordiagnose, haben 2021 und in den vier vorherigen Jahren Opioidverordnungen erhalten. Bei den ab 80-Jährigen mit Opioidverordnung in 2021 hatte jeder dritte Versicherte in allen fünf Jahren mindestens eine Opioidverordnung.

## Antiepileptika und Antidepressiva als Co-Analgetika

Antiepileptika können bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden. Insgesamt wurden 16,3 Prozent der Versicherten mit Opioidtherapie parallel auch Antiepileptika

verordnet, in den höheren Altersgruppen mit rund 18 Prozent etwas häufiger als bei den 18- bis 64-Jährigen mit rund 14 Prozent.

Antidepressiva werden auch zur Behandlung neuropathischer, meist als brennend empfundener Schmerzen eingesetzt. Die zur Schmerzbehandlung erforderliche Dosis liegt hierbei unter der zur antidepressiven Behandlung empfohlenen Dosierung. Insgesamt bekam knapp ein Viertel (24,1 Prozent) der mit einem Opioid behandelten Versicherten auch ein Antidepressivum verordnet, Frauen etwas häufiger als Männer. Der Anteil mit dieser Kombination an Medikamenten war in den verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Am häufigsten wurden Mirtazapin (6,0 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Opioidverordnung), Amitriptylin (4,5 Prozent), Citalopram (3,5 Prozent) und Duloxetin (3,1 Prozent) verordnet.

## Multimorbidität und Polypharmazie häufig assoziiert mit Opioidtherapie

Im Mittel wurden 13 verschiedene chronische Erkrankungen bei Versicherten mit neu beginnender Langzeitopioidthherapie im ersten Jahr dokumentiert. Patientinnen und Patienten ab 80 Jahren liegen mit etwa 15 dokumentierten Diagnosen etwas höher. Polypharmazie am Tag des Beginns der Opioidtherapie lag bei etwas mehr als der Hälfte der Personen (54,6 Prozent) vor. Polypharmazie war bei den Versicherten mit Opioidverordnung im Jahr 2021 ab 65 Jahre sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit um die 90 Prozent der Regelfall.

## Verordnung durch Hausärzte und verschiedene Fachärzte

Es zeigt sich, dass die Opioidtherapie überwiegend von Hausärztinnen und Hausärzten eingeleitet wurde. Fachärzte für Allgemeinmedizin verordneten als Hausärzte je nach Altersgruppe und Geschlecht der Versicherten mit 40,5 bis 49,4 Prozent am häufigsten die inzidente Opioidtherapie. Zusammen mit den hausärztlich tätigen Internistinnen und Internisten sind sie für 59,5 Prozent aller Erstverordnungen verantwortlich, bei Patientinnen und Patienten ab 80 Jahren sogar für 73,7 Prozent der inzidenten Opioidverordnungen.

Nur ein Viertel der Patientinnen und Patienten (27,3 Prozent) erhielt Verordnungen von Schmerzmitteln nur von einer Ärztin oder einem Arzt. Jeder fünfte Patient beziehungsweise jede fünfte Patientin wurde durch vier oder mehr Ärztinnen und Ärzte mit Schmerzmitteln therapiert. Es zeigt sich, dass über alle Altersgruppen und bei beiden Geschlechtern etwa zehn Arztpraxen an der Behandlung beteiligt sind, die sich untereinander abstimmen und informieren sollten.

### Opioidthherapie ist mit relevanten Risiken verbunden

Eine 2020 publizierte Untersuchung auf Basis von 4,7 Millionen gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland hat gezeigt, dass die langfristige Opioidthherapie im Vergleich zur Behandlung mit anderen Schmerzmitteln mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit zu versterben assoziiert ist (Hazard Ratio 1,59, 95%-KI, 1,38–1,82) (Tölle et al., 2021). Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Beachtung von Regeln zur Risikoreduktion bei der Anwendung von Opioiden.

Opioide sind hoch wirksame Schmerzmittel. Sie sind aber bei inadäquater oder unzureichend überwachter Anwendung auch mit großen, vermeidbaren Risiken verbunden. Es wurde untersucht, ob sich Hinweise auf ungenügend kontrollierte Risiken der Opioidthherapie identifizieren lassen.

### Verordnung von Opioiden ohne Laxanzien

Die Hemmung der Darmmotilität und konsekutive Obstipation bis hin zum Darmverschluss („Ileus“) hält während der gesamten Therapiedauer an (Sizar et al., 2023). Sowohl starke als auch schwache Opioide können diese Nebenwirkung verursachen (Andresen et al., 2018). Laxanzien sind gemäß Expertenkonsens und Leitlinien langfristig und bereits prophylaktisch indiziert (Crockett et al., 2019a; Crockett et al., 2019b; Hanson et al., 2019).

Die Analyse zeigt, dass 30 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Langzeitopioidtherapie keine Verordnung eines Laxans erhalten haben. Alters- und Geschlechtsunterschiede waren hierbei gering. Verordnung bedeutet natürlich noch nicht Einnahme, die anhand von Routinedaten nicht untersucht werden kann.

Die entscheidende Frage ist, ob es Hinweise auf vermeidbaren Schaden gibt. Die Analyse zeigt, dass 44,2 von 100.000 mit Opioiden behandelten Patientinnen und Patienten innerhalb von 3 bis 30 Tagen nach inzidenter Opioidverordnung wegen eines Darmverschlusses stationär ins Krankenhaus aufgenommen wurden. Im Vergleich dazu wurden nur 8,8 Patientinnen und Patienten von 100.000 mit inzidenter nichtopioider Schmerztherapie im gleichen Zeitraum wegen Ileus stationär behandelt. Die Daten weisen auf ein etwa fünffach höheres Risiko des Auftretens eines Ileus bei Versicherten mit Opioidtherapie im Vergleich zu mit Nichtopioiden behandelten Versicherten hin.

Mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 507,5 stationären Aufnahmen pro 100.000 exponierte Patientinnen und Patienten pro Jahr (umgerechnet 125 Krankenhausaufnahmen pro 100.000 während 90 Tagen) ist das Risiko für Ileus bei langfristiger Therapie mit Opioiden noch höher als in der ersten Zeit nach Therapiebeginn. Über 80-Jährige haben mehr als doppelt so häufig einen Ileus entwickelt wie Patientinnen und Patienten von 18 bis 64 Jahren. Männer sind ab 80 Jahren deutlich stärker gefährdet (Faktor 1,4).

## Verordnung von Opioiden in Kombination mit Tranquilizern

Bei gleichzeitiger Behandlung von Opioiden und beruhigenden Arzneimitteln, sogenannten Tranquilizern wie Benzodiazepinen oder Z-Substanzen wie Zolpidem, kommt es gehäuft zu schweren Nebenwirkungen, der Notwendigkeit von Krankenhausbehandlung und vermehrten Todesfällen (Dasgupta et al., 2016; Gaither et al., 2016; Marschall et al., 2016; Park et al., 2015). In einer prospektiven amerikanischen Beobachtungsstudie an Seniorenheimbewohnerinnen und -bewohnern waren die Todesraten aufgrund von Überdosierungen unter einer Kombinationstherapie von Opioiden und Benzodiazepinen zehnmal höher als unter Opioiden allein (Park et al., 2015).

Leitlinien empfehlen, Hypnotika und andere Tranquilizer vor Beginn einer Therapie mit opioidhaltigen Arzneimitteln, insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten, zu reduzieren oder abzusetzen (Furlan et al., 2010; Häuser et al., 2020). Ausgenommen sind palliativ- und intensivmedizinische Anwendung (Grandt & Gamstätter, 2023).

Es zeigte sich, dass im Durchschnitt jede zehnte Person mit Opioidtherapie diese riskante und gemäß Leitlinie zu vermeidende Kombination erhielt.

## **Defizite und Strategien zur Verbesserung von Qualität und Sicherheit der Schmerztherapie nicht-onkologischer Patientinnen und Patienten**

Die Analysen zeigen eindeutig, dass Schmerztherapie nicht ein nur selten erforderliches Therapieprinzip ist, sondern einen großen Teil der Versicherten betrifft, und dass Schmerztherapie nicht nur akut, sondern häufig über mehrere Monate oder sogar Jahre erfolgt – wohlbemerkt bei Patientinnen und Patienten ohne onkologische Diagnose, auf die die Analysen fokussierten. Dies trifft auf nichtopioider Schmerzmittel und Opioider gleichermaßen zu.

Behandelte Patientinnen und Patienten sind dabei fast immer multimorbid und erhalten häufig bereits Polypharmazie vor Beginn der Schmerztherapie. Dementsprechend handelt es sich vor allem um ältere Patientinnen und Patienten, die von mehreren Ärztinnen und Ärzten behandelt werden und ihre Schmerztherapie auch von mehreren Ärztinnen und Ärzten verordnet bekommen. Dass vor allem Hausärztinnen und -ärzte und hausärztliche Internistinnen und Internisten die für die Verordnungen von Schmerzmitteln Verantwortlichen sind, ergibt sich aus der Häufigkeit der Notwendigkeit von Schmerztherapie fast zwingend.

Schmerztherapie ist aber eine durch komplexe Therapieentscheidungen und relevante Risiken aller Schmerzmittel geprägte Behandlung. Eine risikofreie medikamentöse Schmerztherapie gibt es nicht. Und so müssen Ärztinnen und Ärzte verschiedene Risiken für die jeweilige betroffene Person gegeneinander abwägen und unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Faktoren und der Patientenpräferenzen die richtigen Schmerz-

mittel auswählen. Nicht nur die Verordnungsentscheidung, auch die Organisation von Kontrollen unter Therapie und das regelmäßige Prüfen fortbestehender Indikation und Wirksamkeit sind zu gewährleisten.

Die Analysen zeigen sehr wohl, dass Ärztinnen und Ärzte die relevanten vermeidbaren Risiken häufig kennen und berücksichtigen, aber nicht in dem Umfang, in dem das nach evidenzbasierten Maßstäben zu erwarten wäre. Gezeigt haben das die Analysen für verschiedene Risikokonstellationen, wie zum Beispiel:

- Verordnung von NSAR trotz Herzinsuffizienz
- Verordnung von NSAR trotz Niereninsuffizienz
- Verordnung von NSAR in Kombination mit ACE-Hemmern und Diuretika
- Blutungsrisiko durch Kombinationsverordnung von NSAR ohne PPI
- Agranulozytose unter Metamizol
- Kombination von Metamizol mit Methotrexat
- Verordnung von Opioiden ohne Laxanzien
- Verordnung von Opioiden in Kombination mit Tranquilizern

Alle diese Analysen haben gezeigt, dass ein relevanter Anteil der exponierten Versicherten vermeidbaren Risiken ausgesetzt ist. Die Analysen haben auch gezeigt, dass aus diesen vermeidbaren Risiken patientenrelevanter vermeidbarer Schaden resultiert, so zum Beispiel:

- Agranulozytose unter Metamizol
- stationäre Behandlung wegen Ileus unter Opioiden

Risikoerhöhende Faktoren sind hierbei:

- fehlende Kenntnis der Gesamtmedikation und Patientenfaktoren
- fehlende Kenntnis oder falsche Einschätzung der Risiken
- unzureichende Abstimmung aufgrund der Komplexität des Behandlungsgefüges
- unzureichende Aufklärung und Schulung von Patientinnen und Patienten
- zu hoher Zeitbedarf für Informationsbeschaffung und AMTS-Prüfung

Wirksame Lösungen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie bei medikamentöser Schmerztherapie sollten diese Risikofaktoren adressieren:

- vollständiger, aktueller Medikationsplan und relevante medizinische Vorgeschichte, verfügbar für alle Behandlerinnen und Behandler und Patientinnen und Patienten
- Hinweise auf vermeidbare Risiken und Empfehlungen zum Risikomanagement für Ärztinnen und Ärzte bei Verordnung und bei Prüfung von Schmerztherapie
- elektronische Unterstützung der Dokumentation und Kommunikation von Therapieentscheidungen zwischen Behandlerinnen und Behndlern
- bessere Information über und Einbeziehung von Patientinnen und Patienten in das Risikomanagement der Schmerztherapie
- effiziente digitale Unterstützung der Schmerztherapie und ihrer AMTS-Prüfung

Zusammen mit Leistungserbringenden und Leistungserbringerorganisationen sowie weiteren Partnern entwickelt die BARMER seit Jahren praxistaugliche Lösungen zur Unterstützung von Arzneimitteltherapie und AMTS und zum Empowerment von Patientinnen und Patienten.

Weltweit erstmals konnte unter Konsortialführung der BARMER in dem Innovationsfondsprojekt AdAM im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie für digital unterstütztes Medikationsmanagement bei Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie eine signifikante Reduktion der Mortalität erreicht werden.

Als erste Krankenkasse in Deutschland stellt die BARMER ihren Versicherten automatisiert eine Zusammenfassung der medizinischen Vorgeschichte zur Behandlungsunterstützung in die elektronische Patientenakte ein.

Fehlerfreier Informationstransfer zur Arzneimitteltherapie und Behandlungskoordination sowie Unterstützung der Ärztinnen und Ärzte bei der Verordnung und Prüfung und der Patientinnen und Patienten bei der Anwendung der Schmerzmedikamente sind wichtige Voraussetzungen für die Gewährleistung von AMTS und das Erreichen der Therapieziele.

In den ebenfalls vom Innovationsfonds geförderten Projekten wird Versorgungsforschung zu Schmerztherapie bei Erwachsenen (LOPSTER) und bei Kindern (Feed-bApp) vorangetrieben. In den Projekten PAIN2020, PAIN2.0, POET-Pain, Rise-uP und SCHMERZ-NETZ (für Kinder) werden neue Versorgungsformen zur Optimierung von Schmerztherapie entwickelt.

Hiermit liefert die BARMER einen wichtigen Beitrag für bestmögliche Behandlung von Schmerzpatientinnen und -patienten.

## Analysen des allgemeinen Teils des Arzneimittelreports 2023

In dem vorliegenden Arzneimittelreport 2023 wird ein Teil der Ergebnisse nicht im Text dargestellt, sondern in Form interaktiver Grafiken im Internet zur Verfügung gestellt. Dadurch entstehen neue Möglichkeiten, Ergebnisse zu individuellen Fragestellungen beispielweise im Hinblick auf bestimmte Subgruppen oder Regionen zu erhalten.



[www.bifg.de/Y925Xb](http://www.bifg.de/Y925Xb)

## Was sind nun die zentralen Ergebnisse der Analysen?

Die Arzneimittelausgaben der BARMER beliefen sich 2022 auf 7,78 Milliarden Euro und lagen damit um 401 Millionen Euro beziehungsweise 5,4 Prozent höher als 2021. Preissteigerung und Mengenausweitung waren 2022 gleichermaßen relevant für die Ausgabensteigerung (+3,2 Prozent respektive +2,3 Prozent). Das Durchschnittsalter der BARMER-Versicherten war 2022 mit 2021 praktisch identisch.

## Hochpreisige Arzneimittel bestimmen das Kostengeschehen

Fünf Arzneimittel verzeichnen Umsätze von mehr als 100 Millionen und bis 200 Millionen Euro: Pembrolizumab, Apixaban, Adalimumab, Rivaroxaban und Ustekinumab. Die Anzahl mit Pembrolizumab behandelte Patientinnen und Patienten nahm erneut um 27,7 Prozent zu. Zunächst zur Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms eingeführt ist Pembrolizumab inzwischen für mehr als zehn onkologische Indikationen zugelassen.

Auch die Kostenrelevanz der Antikoagulanzen nimmt weiter zu. Die Anzahl behandelte Patientinnen und Patienten hat bei Apixaban um 12,2 Prozent zugenommen, bei Rivaroxaban um 2,9 Prozent und bei Edoxaban um 6,4 Prozent.

### **Konzentration der Arzneimittelausgaben auf einen kleinen Anteil der Versicherten**

Auf 86,6 Prozent der Versicherten entfielen 20 Prozent der Arzneimittelausgaben im Jahr 2022. Für 13,4 Prozent, also etwa ein Siebtel der Versicherten, wurden 2022 wie im Vorjahr 80 Prozent der Arzneimittelausgaben aufgewendet. 50 Prozent der Ausgaben für Arzneimittel entstanden 2022 durch die Behandlung von 1,74 Prozent der Versicherten.

### **Häufig verordnete Arzneimittel im Zeitverlauf unverändert**

Mit Ibuprofen, Metamizol, Pantoprazol und Levothyroxin-Natrium auf den Rangpositionen 1 bis 4 hat sich bei den am meisten verordneten Arzneimitteln nichts geändert. Zumindest die letzten drei sind Wirkstoffe, die dafür bekannt sind, dass ihr Einsatz in relevantem Umfang außerhalb medizinischer Notwendigkeit erfolgt. Daneben stand die Zunahme der Verordnung von Antibiotika im Vordergrund: Amoxicillin +127.725 Versicherte, Azithromycin +94.255 Versicherte und Amoxicillin/Clavulansäure +79.627 Versicherte. Dies könnte auf die nach Wegfall der Infektionsschutzmaßnahmen wegen COVID-19 vermehrt aufgetretenen Infektionskrankheiten zurückgeführt werden.

### **Verschiebung von Ausgaben von Hausärzten zu Fachärzten**

Der Anteil der Hausärzte an den Verordnungskosten betrug 2022 nur noch 33,8 Prozent (2018: 38 Prozent). Die größten Anstiege der Verordnungskosten finden sich in der Hämato-/Onkologie (+2,6 Prozentpunkte).

## **Kosten onkologischer Arzneimitteltherapie steigen weiter**

2022 wurden für onkologische Arzneimittel zur Behandlung von Versicherten der BARMER 1,6 Milliarden Euro – +9,3 Prozent mehr als im Vorjahr – ausgegeben. Die durchschnittlichen Ausgaben für onkologische Arzneimittel pro behandelter Person sind im Jahr 2022 auf 11.964 Euro gestiegen. Die Gesamtzahl behandelter Patientinnen und Patienten bleibt stabil. Die Ausgaben für onkologische Arzneimittel sind 2022 mehr als doppelt so stark gestiegen wie für andere Arzneimittel. Onkologische Arzneimittel sind für 20,6 Prozent der Ausgaben aller Arzneimittel BARMER-Versicherter 2022 verantwortlich. Das Arzneimittel mit den höchsten Ausgaben pro Patient ist mit 608.703 Euro Tagraxofusp, ein Orphan Drug zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie.

## **Älteren Patientinnen und Patienten werden immer mehr Arzneimittel verordnet**

Neun von zehn Versicherte ab 65 Jahren wurden 2022 mit Arzneimitteln behandelt. Der Anstieg verordneter Tagesdosen setzt sich bei beiden Geschlechtern bei älteren Patientinnen und Patienten fort. Hinweise auf ein „De-Prescribing“ sind in den Daten nicht zu erkennen.



# **Kapitel 1**

## **Analysen zur Arzneimitteltherapie von Versicherten der BARMER**

# 1 Analysen zur Arzneimitteltherapie von Versicherten der BARMER

## 1.1 Regulatorische Entwicklungen des Arzneimittelmarktes 2022

Vor dem Hintergrund der Folgen der Coronapandemie drohte Ende des Jahres 2022 ein Rekorddefizit der gesetzlichen Krankenkassen in Höhe von 17 Milliarden Euro. Um Leistungskürzungen und extrem steigende Zusatzbeiträge zu verhindern, wurde am 20. Oktober 2022 das sogenannte GKV-Finanzstabilisierungsgesetz („GKV-FinStG“) verabschiedet, das in allen Bereichen der gesetzlichen Krankenversicherung Reformen vorsieht und vor allem auch den Arzneimittelbereich betrifft. Durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) wurde 2011 ein Verfahren zur Preisregulierung patentgeschützter Medikamente etabliert, das auf einer Bewertung des Zusatznutzens beruht. So soll die Reform des AMNOG-Verfahrens zum Beispiel die Preisbildung von neuen Arzneimitteln, die keinen oder nur einen geringen Zusatznutzen haben, optimieren und so zu einer Dämpfung des Ausgabenanstiegs bei patentgeschützten Arzneimitteln beitragen. Darüber hinaus werden bereits existierende Sparinstrumente dynamisiert (für das Jahr 2023 wird der gesetzliche Herstellerabschlag um fünf Prozentpunkte erhöht) oder in ihrer Wirkung verlängert (Weitergeltung des Preismoratoriums bei Arzneimitteln bis Ende 2026). Neben diesen Maßnahmen im Arzneimittelbereich werden aber auch die vorhandenen Finanzreserven der Krankenkassen mit einem kassenübergreifenden Solidarausgleich zur Stabilisierung der Beitragssätze herangezogen, und der bestehende Bundeszuschuss zur GKV wird von 14,5 Milliarden Euro für das Jahr 2023 um zwei Milliarden Euro erhöht. Trotz dieser Maßnahmen werden auch die Beitragszahlerinnen und Beitragszahler belastet, da der durchschnittliche Zusatzbeitrag um 0,3 Prozentpunkte angehoben wird.

Neben den Herausforderungen bei der Finanzierung der Versorgung traten im Verlaufe des Jahres vermehrt Lieferengpässe bei Arzneimitteln auf, die zeitweise auch die Verfügbarkeit von Kinderarzneimitteln, wie beispielsweise Fiebersäfte mit den Wirkstoffen Paracetamol und Ibuprofen, eingeschränkt haben. Dabei können die Gründe für einen Lieferengpass sehr vielfältig sein. So kann beispielsweise die Lieferung des Wirkstoffs

oder eines anderen Grundstoffs zu spät erfolgen oder die Produktion stockt aufgrund der Knappheit eines Hilfsstoffs oder Packmittels, obwohl genug Wirkstoff vorrätig ist. Ein weiterer Aspekt ist, dass es teilweise nur vereinzelte Hersteller und Anbieter im Ausland gibt. Aber auch Qualitätsprobleme können dazu führen, dass ganze Produktionschargen wegen Mängeln nicht für den Vertrieb freigegeben werden können.

Daher wurde im Dezember 2022 ein Eckpunktepapier für ein sogenanntes „Generikagesetz“ vorgelegt, in dem durch verschiedene Maßnahmen die Verfügbarkeit, vor allem von Arzneimitteln für Kinder, verbessert werden soll. Im weiteren Verlauf wurde dann das Gesetz zur „Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln“ („ALBVVG“) konkretisiert und am 23. Juni 2023 in zweiter und dritter Lesung vom Bundestag verabschiedet. Wesentliche Inhalte dieses Lieferengpassbekämpfungsgesetzes sind:

- die Abschaffung von Festbeträgen und Rabattverträgen für Kinderarzneimittel. Darüber hinaus können die pharmazeutischen Unternehmer die Abgabepreise einmalig um bis zu 50 Prozent des zuletzt geltenden Festbetrages beziehungsweise Preismoratoriums-Preises anheben;
- die Berücksichtigung der Wirkstoffproduktion in der EU und im europäischen Wirtschaftsraum bei der Ausschreibung von Antibiotika, um die Anbietervielfalt zu erhöhen;
- die Vereinfachung der Austauschregeln bei nicht verfügbaren Arzneimitteln für die Apotheken;
- die einmalige Erhöhung des Festbetrags oder des Preismoratoriums um 50 Prozent für versorgungskritische Arzneimittel im Fall einer Marktverengung;
- die Schaffung von verbindlichen Bevorratungspflichten von Arzneimitteln. So wird den pharmazeutischen Unternehmen künftig für rabattierte Arzneimittel eine sechsmonatige Lagerhaltung vorgeschrieben. Ergänzend wird der Großhandel verpflichtet, die Bevorratung mit Kinderarzneimitteln auf vier Wochen zu erhöhen.

Es wird sich zeigen, inwieweit diese Maßnahmen geeignet sind, zukünftige Lieferengpässe von Arzneimitteln in Deutschland zu vermeiden.

Eine weitere wichtige neue Regelung im Arzneimittelbereich betrifft den Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln (Biologika) durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juni 2023 mit der Einfügung des § 40b eine Ergänzung der Arzneimittelrichtlinie beschlossen. Konkret werden die wesentlichen Voraussetzungen für den Austausch definiert. So muss das ärztlich verordnete Arzneimittel mit dem von der Apotheke verarbeiteten Fertigarzneimittel mindestens in denselben Applikationsarten übereinstimmen. Zudem ist eine Übereinstimmung für die Anwendungsgebiete des verordneten Fertigarzneimittels notwendig. Ein Austausch kann grundsätzlich im Verhältnis eines Referenzarzneimittels zu seinen Biosimilars sowie zwischen Biosimilars untereinander erfolgen, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. Insbesondere mit Blick auf die geforderte Übereinstimmung der Anwendungsgebiete muss festgehalten werden, dass es sich um eine sehr stark eingeschränkte Austauschregelung handelt.

Nichtsdestotrotz ist die neue Regelung ein erster wichtiger Schritt hin zu einer notwendigen umfassenden Regelung des Austauschs, da Biologika aufgrund ihrer hohen Kostenanteile bei den Arzneimittelausgaben neben ihrer großen medizinischen Bedeutung auch eine große ökonomische Relevanz aufweisen. Vor diesem Hintergrund stellt die neue Regelung, auch wenn sie nur einen Teilbereich betrifft, eine wesentliche Grundlage dar, um die weiterhin hohen Einsparpotenziale im Bereich der Biologika zu erschließen. Ursprünglich wurde der G-BA im Rahmen des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung („GSAV“, in Kraft seit Sommer 2019) beauftragt, spätestens bis zum August 2022 umfassend über die Möglichkeiten zum Austausch von ärztlich verordneten Biologika zu beschließen. Dieser gesetzliche Regelungsauftrag wurde aber nachträglich durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz geändert und eingeschränkt. Zum einen

sollte zunächst nur der Teilbereich der Biologika in parenteralen Zubereitungen geregelt werden und zum anderen wurde die Umsetzungsfrist für den G-BA um ein Jahr verlängert. Mit dem aktuellen Beschluss hat der G-BA den gesetzlichen Auftrag nun fristgerecht umgesetzt.

Auch im Jahr 2024 steht die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) vor großen strukturellen und finanziellen Herausforderungen, so dass auch in der Perspektive mit weiteren ausgabendämpfenden Maßnahmen im Arzneimittelbereich zu rechnen ist.

## 1.2 Datenbasis und Methodik der Analysen

Die nachfolgenden Analysen beziehen sich auf Versicherte der BARMER, einschließlich der Versicherten der BARMER GEK und der Deutschen BKK, die 2010 beziehungsweise 2017 zur BARMER fusioniert haben. Als BARMER-Versicherter wurde gewertet, wer während des analysierten Zeitraums vom 1. Januar 2022 bis zum 31. Dezember 2022 für eine beliebige Versicherungsdauer bei der BARMER als Mitglied oder mitversicherter Familienangehöriger versichert war. Da nicht alle Versicherten das ganze Jahr bei der BARMER versichert waren, wird als rechnerische Bezugsgröße, bis auf besonders gekennzeichnete Ausnahmen, die Versichertenzeit in Jahren angegeben. Es erfolgt also eine Umrechnung auf „ganzjährig Versicherte“, der leichten Lesbarkeit halber in diesem Report „BARMER-Versicherte“ genannt.

Angaben zu Arzneimitteln umfassen Fertigarzneimittel und parenterale Rezepturarzneimittel. Letztere sind insbesondere bei der medikamentösen Tumorthherapie relevant. Eine Erläuterung der Methodik findet sich im Anhang.

Die Grundgesamtheit für die Berechnungen im vorliegenden Report für das Jahr 2022 sind 8.806.092 Versichertenjahre, von denen 4.976.294, das sind 57 Prozent, auf Frauen, und 3.829.798, das sind 43 Prozent, auf Männer entfallen.

## 1.3 Ergebnisse der Analysen

### 1.3.1 Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter

Die Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter lassen für 2022 die folgenden Trends erkennen:

1. Der Anstieg des Durchschnittsalters BARMER-Versicherter hat sich im Vergleich zu 2021 verlangsamt: +18 im Vergleich zu +91 Tagen. Bei Frauen ist er mit +31 Tagen im Vergleich zu Männern mit +6 Tagen aber auch 2022 stärker ausgeprägt.
2. Die Ausgaben für Arzneimittel 2022 pro Versicherten lagen 2022 mit +5,7 Prozent geringfügig unter dem Anstieg von +7,3 Prozent 2021.
3. Wesentlich für die Kostensteigerung sind sowohl der Einsatz teurerer Arzneimittel (+3,2 Prozent Kosten pro DDD) als auch die Zunahme der Anzahl verordneter Tagesdosen (+2,3 Prozent).

Das Durchschnittsalter der BARMER-Versicherten war 2022 mit 48,2 Jahren im Vergleich zu 48,1 Jahren 2021 praktisch identisch. Auch die Anzahl der Versichertenjahre ist 2022 mit -0,26 Prozent praktisch identisch mit denen 2021.

**Tabelle 1.1: Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter im Jahr 2022**

Versichertenjahre	2022	Änderung zu 2021	
	Anzahl	Anzahl	Prozent
Frauen	4.976.294	-27.120	-0,5
Männer	3.829.798	4.399	+0,1
gesamt	8.806.092	-22.721	-0,3
Durchschnittsalter	Jahre	Jahre/Tage	Prozent
Frauen	50,9	0,08/31	+0,2
Männer	44,6	0,02/6	+0,0
gesamt	48,2	0,05/18	+0,1

	2022	Änderung zu 2021	
<b>≥ 65-Jährige Versicherte</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Frauen	1.662.198	+7.752	+0,5
Männer	916.484	+2.460	+0,3
gesamt	2.578.682	+10.211	+0,4
<b>Arzneimittelausgaben</b>	<b>Euro</b>	<b>Euro</b>	<b>Prozent</b>
Frauen	4.398.082.314	+220.155.348	+5,3
Männer	3.379.694.558	+181.036.452	+5,7
gesamt	7.777.776.872	+401.191.799	+5,4
<b>Arzneimittelausgaben pro Versichertenjahr</b>	<b>Euro</b>	<b>Euro</b>	<b>Prozent</b>
Frauen	884	+49	+5,8
Männer	882	+46	+5,5
gesamt	883	+48	+5,7
<b>verordnete Tagesdosen pro Versichertenjahr</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Frauen	732	+18	+2,6
Männer	651	+13	+2,0
gesamt	697	+16	+2,3
<b>durchschnittliche Kosten pro Tagesdosis</b>	<b>Euro</b>	<b>Euro</b>	<b>Prozent</b>
Frauen	1,21	+0,04	+3,3
Männer	1,36	+0,05	+3,5
gesamt	1,27	+0,04	+3,2
<b>Versicherte mit Arzneimitteltherapie (Versichertenjahre)</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Frauen	4.061.805	34.728	+0,9
Männer	2.725.805	72.975	+2,8
gesamt	6.787.610	107.703	+1,6

Quelle: BARMER-Daten 2021–2022

Wie im Vorjahr sind auch 2022 sowohl die Anzahl verordneter Tagesdosen (DDD) pro Versichertenjahr als auch die Kosten pro verordneter Tagesdosis gestiegen. Die Preissteigerung war 2022 etwa so relevant für die Ausgabensteigerung wie die Mengenausweitung.

Preissteigerung und Mengenausweitung waren 2022 gleichermaßen relevant für die Ausgabensteigerung.

### 1.3.2 Ausgabenentwicklung für Arzneimittel im Zeitverlauf

Die Gesamtausgaben für Arzneimittel zur Behandlung BARMER-Versicherter betragen im Jahr 2022 7,78 Milliarden Euro im Vergleich zu 7,38 Milliarden 2021. Das entspricht Mehrausgaben von rund 401 Millionen Euro 2022 im Vergleich zum Vorjahr. Die Ausgabensteigerung 2022 im Vergleich zu 2014 beläuft sich auf 2,25 Milliarden Euro.

Vergleicht man den Fünfjahresanstieg 2017 bis 2022 in Höhe von 1,67 Milliarden Euro mit dem letztjährigen Fünfjahresanstieg 2016 bis 2021 in Höhe von 1,41 Milliarden Euro, zeigt sich deutlich die Dynamik der Kostensteigerung bei Ausgaben für Arzneimittel.

Die Arzneimittelausgaben der BARMER beliefen sich 2022 auf 7,78 Mrd. € und lagen damit um 401 Mio. € bzw. 5,4% höher als 2021.

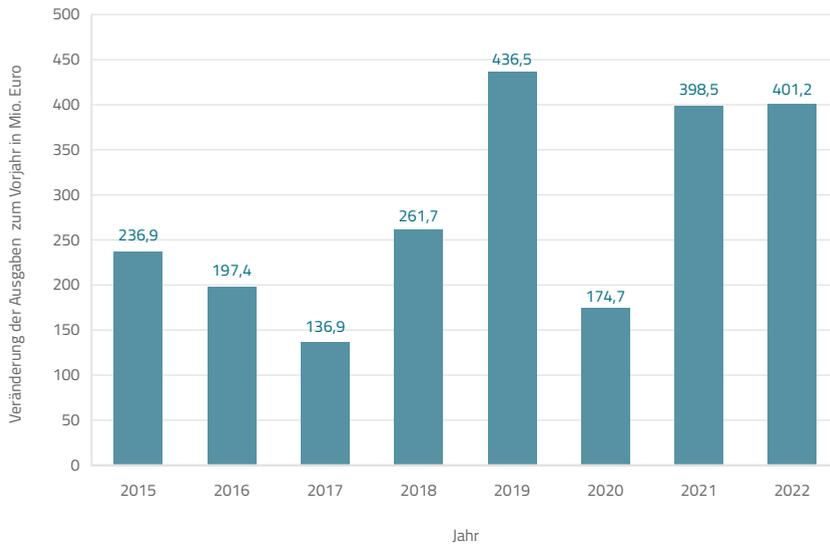
**Tabelle 1.2: Gesamtausgaben für Arzneimittel BARMER-Versicherter 2014 bis 2022**

Jahr	Umsatz in Milliarden Euro	Veränderung absolut zum Vorjahr in Millionen Euro	Veränderung zum Vorjahr in Prozent
2014	5,53		
2015	5,77	236,87	4,3
2016	5,97	197,38	3,4
2017	6,11	136,87	2,3
2018	6,37	261,72	4,3
2019	6,80	436,47	6,9
2020	6,98	174,70	2,6
2021	7,38	398,46	5,7
2022	7,78	401,19	5,4

Quelle: BARMER-Daten 2014–2022, Anmerkung: Abweichungen im Vergleich zu früheren Arzneimittelreporten sind methodisch begründet. Nähere Informationen hierzu finden sich im Kapitel „Methodische Hinweise“.

Bereits im letzten Report haben wir die Ausgabensteigerung mit dem Anstieg des Bruttoinlandsprodukts (BIP) verglichen. Das BIP ist ein Maß für die wirtschaftliche Leistung einer Volkswirtschaft in einem bestimmten Zeitraum. Es misst den Wert der im Inland hergestellten Waren und Dienstleistungen und dient als Messgröße für das Wirtschaftswachstum der Volkswirtschaften.

**Abbildung 1.1: Veränderung der Arzneimittelausgaben für BARMER-Versicherte im Vergleich zum Vorjahr 2014 bis 2022 in Millionen Euro**



Quelle: BARMER-Daten 2014–2022

Das BIP lag nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (Destatis) im Jahr 2022 (preisbereinigt) bei 3.870 Milliarden Euro und damit um 7,4 Prozent über dem BIP 2021, das 3.602 Milliarden Euro betrug.

Während die Ausgaben für Arzneimittel 2021 pro Versicherten 2,7-mal so stark gestiegen sind wie das BIP, lag der Anstieg der Ausgaben für Arzneimittel mit 5,7 Prozent 2022 unter dem Anstieg des BIP.

### 1.3.3 Arzneimittel mit den höchsten Umsätzen

Es wurde untersucht, welche Arzneimittel 2022 die höchsten Umsätze in der Behandlung BARMER-Versicherter erzielten. Fünf Arzneimittel verzeichnen Umsätze von mehr als 100 Millionen und bis 200 Millionen Euro: Pembrolizumab, Apixaban, Adalimumab, Rivaroxaban und Ustekinumab.

Pembrolizumab ist von Rangposition 2 im Vorjahr auf Rangposition 1 aufgerückt. Die Anzahl behandelter Patientinnen und Patienten nahm erneut um 27,7 Prozent zu. Pembrolizumab ist ein PD-1-Rezeptorantikörper, der im Juli 2015 zunächst zur Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen wurde (Bottomley et al., 2021; Robert et al., 2015). Es folgte die Zulassung für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte nichtkleinzellige Bronchialkarzinom mit PD-L1-Expression nach vorheriger Chemotherapie. Insgesamt ist Pembrolizumab inzwischen für mehr als zehn onkologische Indikationen zugelassen (Mo et al., 2021). Weitere Indikationsausweitungen, insbesondere auch in Kombinationen mit anderen neuen (hochpreisigen) Onkologika, zeichnen sich ab (Abdel-Rahman, 2016; Frederickson et al., 2019; Keeping et al., 2018). 2020 hat die Europäische Kommission Pembrolizumab (Keytruda®) als Monotherapie in der Erstlinie für Erwachsene mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) zugelassen (Andre et al., 2021; Trullas et al., 2021). Die Ausweitung der Indikation bei Pembrolizumab ist entscheidende Ursache der Umsatzsteigerung.

Mit Apixaban stand im Vorjahr ein direkt wirkendes Antikoagulans (DOAK) an der Spitze der umsatzstärksten Wirkstoffe bei BARMER-Versicherten. Apixaban steht 2022 auf Position 2, dafür ist ein weiteres Antikoagulans, Rivaroxaban, von 5 auf Rangposition 4 vorgerückt. Dem liegt der zunehmende Einsatz der DOAK sowohl bei Patientinnen und Patienten mit absoluter Arrhythmie als auch in weiteren Indikationen zugrunde (Chaudhary et al., 2020; Lee et al., 2021; Liao et al., 2020; Oh et al., 2021). Die Anzahl behandelter Patientinnen und Patienten hat bei Apixaban um 12,2 Prozent zugenommen, bei Rivaroxaban um 2,9 Prozent und bei Edoxaban um 6,4 Prozent. Die Kostenrelevanz der Antikoagulanzen nimmt weiterhin zu.

**Tabelle 1.3: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2022**

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatz 2022 in Euro	Kosten pro Empfänger in Euro	Veränderung Empfängerzahl gegenüber 2021 in Prozent
1	L01FF02	Pembrolizumab	198.598.272	47.970	+27,7
2	B01AF02	Apixaban	182.528.940	775	+12,2
3	L04AB04	Adalimumab	127.952.678	9.189	+7,6
4	B01AF01	Rivaroxaban	125.973.391	960	+2,9
5	L04AC05	Ustekinumab	107.472.986	25.986	+11,2
6	L01FC01	Daratumumab	97.726.993	60.663	+30,7
7	S01LA05	Aflibercept	88.461.976	5.262	+16,4
8	J06BA02	Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung	82.419.523	27.992	-2,7
9	R07AX32	Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor	80.668.592	128.970	+20,4
10	L01FF01	Nivolumab	76.560.941	35.485	+13,33
11	B01AF03	Edoxaban	74.884.574	806	+6,4
12	S01LA04	Ranibizumab	67.805.968	5.774	+4,1
13	L02BB04	Enzalutamid	64.204.033	24.875	+13,4
14	L01FG01	Bevacizumab	63.227.288	18.741	+3,0
15	L04AB02	Infliximab	62.787.193	14.954	+8,9
16	L04AB01	Etanercept	61.364.645	8.060	+2,3
17	L01EL01	Ibrutinib	60.428.354	49.845	-5,6
18	N02BB02	Metamizol-Natrium	59.741.349	47	+7,2
19	L04AX04	Lenalidomid	58.930.404	26.823	+7,5
20	A10BK03	Empagliflozin	57.551.440	562	+48,7

Quelle: BARMER-Daten 2021–2022; BARMER-Versicherte 2022 (N = 8.806.092), 2021 (N = 8.828.813)

### 1.3.4 Arzneimittel mit den höchsten Umsatzsteigerungen

Vier Arzneimittelwirkstoffe weisen Umsatzsteigerungen um mehr als 20 Millionen Euro bei BARMER-Versicherten auf: Pembrolizumab, Dapagliflozin, Daratumumab und Apixaban.

**Pembrolizumab** ist ein PD-1-Rezeptorantikörper, der im Juli 2015 zunächst zur Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen wurde (Bottomley et al., 2021; Robert et al., 2015), dessen Indikation mehrfach erweitert wurde (siehe Kapitel 1.3.3).

**Dapagliflozin** ist ein SGLT-2-Inhibitor, initial zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus in den Markt eingeführt, der aufgrund methodisch hochwertiger Studien, die einen patientenrelevanten Zusatznutzen zeigen, auch für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz indiziert ist (Chatur et al., 2023; Heerspink et al., 2020; Jhund et al., 2023; Solomon et al., 2022; Wiviott et al., 2019).

**Daratumumab** ist ein humaner CD38-Antikörper – der erste, der 2016 als Orphan Drug für die Monotherapie von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom zugelassen und dessen Einsatzspektrum danach kontinuierlich erweitert wurde (Chong et al., 2021; Giri et al., 2020; Xu et al., 2019). 2020 hat die Europäische Kommission eine Marktzulassung für die subkutane Formulierung von Daratumumab (Darzalex®) für alle derzeit zugelassenen Indikationen der intravenösen Verabreichungsform des Wirkstoffs erteilt. Dies erleichtert die Anwendung im Vergleich zur bisherigen Infusion. Damit ist Daratumumab derzeit der einzige zur subkutanen Anwendung verfügbare gegen CD38 gerichtete monoklonale Antikörper.

**Tabelle 1.4: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten von 2021 bis 2022**

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatzsteigerung absolut in Euro	Umsatz im Jahr 2022 in Euro	Versicherte mit Arzneimittel	Kosten pro Versicherten mit Arzneimittel in Euro
1	L01FF02	Pembrolizumab	41.268.288	198.598.272	4.140	47.970
2	A10BK01	Dapagliflozin	33.146.960	55.005.449	78.389	702
3	L01FC01	Daratumumab	22.149.556	97.726.993	1.611	60.663
4	B01AF02	Apixaban	20.755.061	182.528.940	235.569	775
5	A10BK03	Empagliflozin	19.884.999	57.551.440	102.476	562
6	L04AC05	Ustekinumab	15.279.105	107.472.986	4.136	25.986
7	D11AH05	Dupilumab	14.876.856	57.455.924	4.207	13.656
8	L04AF03	Upadacitinib	14.739.621	37.496.216	3.696	10.145
9	L02BB05	Apalutamid	13.889.876	33.953.648	1.548	21.937
10	R07AX32	Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor	11.859.857	80.668.592	625	128.970
11	S01LA05	Aflibercept	11.582.937	88.461.976	16.813	5.262
12	M09AX10	Risdiplam	11.240.805	23.409.517	82	284.162
13	L01FD04	Trastuzumab deruxtecan	10.182.146	10.182.146	193	52.716
14	L01FF01	Nivolumab	9.464.818	76.560.941	2.158	35.485
15	L04AG12	Ofatumumab	9.037.118	9.939.386	668	14.879
16	L04AG08	Ocrelizumab	8.758.208	38.865.038	1.807	21.508
17	L02BB04	Enzalutamid	8.544.231	64.204.033	2.581	24.875
18	L04AC18	Risankizumab	7.948.804	20.458.484	1.187	17.233
19	L04AC16	Guselkumab	7.383.119	30.632.738	2.153	14.227
20	L04AJ02	Ravulizumab	7.119.959	34.137.808	103	331.400

Quelle: BARMER-Daten 2021–2022; BARMER-Versicherte 2022 (N = 8.806.092), 2021 (N = 8.828.813)

### 1.3.5 Arzneimittelausgaben pro Versicherten im Jahr 2022

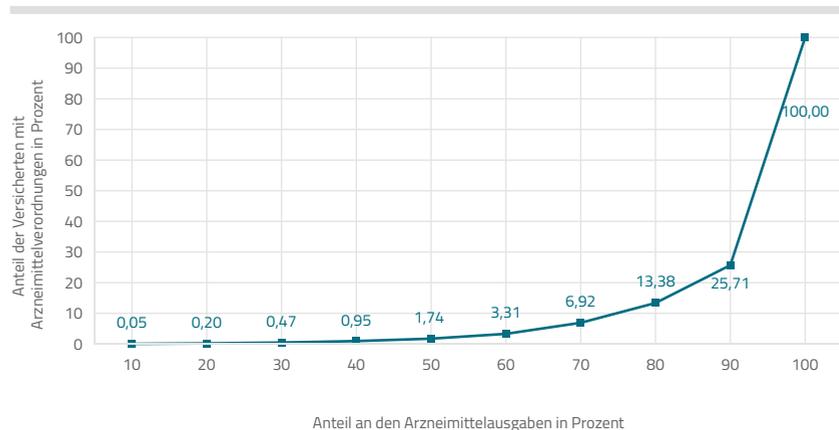
Der Einsatz immer hochpreisigerer Arzneimittel bei einigen Patientinnen und Patienten mit zunehmender Konzentration der Arzneimittelausgaben auf einen immer kleineren Anteil der Versicherten setzt sich fort. Das zeigen die nachfolgenden Analysen.

50% der Ausgaben für Arzneimittel entstanden 2022 durch die Behandlung von 1,74% der Versicherten.

2022 wurden für 1,74 Prozent der Versicherten mit Arzneimittelverordnung 50 Prozent der Arzneimittelausgaben der BARMER aufgewandt. Das ist vergleichbar mit dem Wert des vorletzten Jahres (1,73 Prozent) und des letzten Jahres (1,70 Prozent). Für diese nicht ganz zwei Prozent der Versicherten betragen 2022 die durchschnittlichen Ausgaben für Arzneimittel damit 32.928 Euro, während die durchschnittlichen Arzneimittelausgaben der übrigen 98 Prozent der Versicherten bei 583 Euro lagen.

Für 13,38 Prozent, also etwa ein Siebtel der Versicherten, wurden 2022 wie im Vorjahr 80 Prozent der Arzneimittelausgaben aufgewendet.

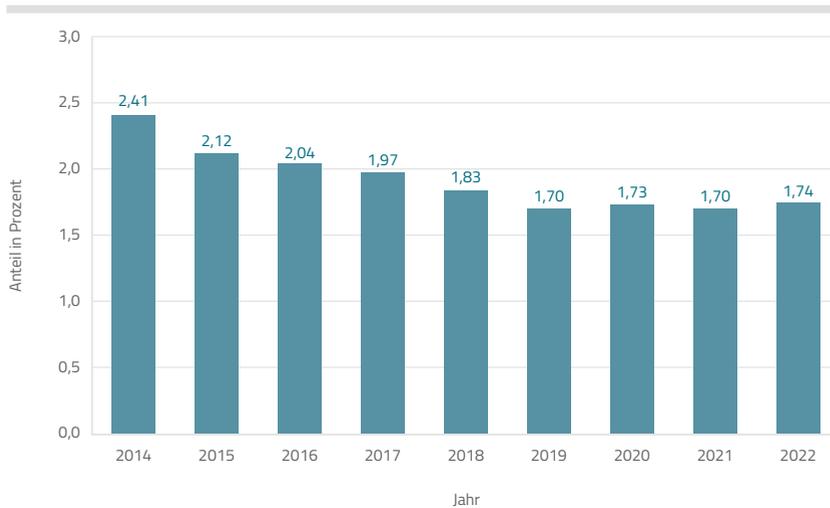
**Abbildung 1.2: Anteil an den Arzneimittelausgaben bei BARMER-Versicherten mit Arzneimittelverordnung im Jahr 2022**



Quelle: BARMER-Daten 2022; BARMER-Versicherte mit Arzneimittelverordnung 2022 (n = 6.787.610)

Während 2014 2,41 Prozent der Versicherten für 50 Prozent der Ausgaben verantwortlich waren, hat sich dieser Anteil der Versicherten über die Jahre kontinuierlich auf etwa 1,7 Prozent seit 2019 verringert. Die Konzentration der Ausgaben setzt sich langsam fort. Die Frage einer fairen Preisbildung für Arzneimittel ist weiterhin unbeantwortet (Cutler, 2020; Ledley et al., 2020; Vogler et al., 2017).

**Abbildung 1.3: Anteil der BARMER-Versicherten mit Arzneimittelverordnung, für deren Behandlung 50 Prozent der Ausgaben für Arzneimittel aufgewendet werden, in den Jahren 2014 bis 2022**



Quelle: BARMER-Daten 2014–2022

### 1.3.6 Verordnungshäufigkeit von Wirkstoffen und Arzneimitteln

Was wurde wie häufig verordnet? Die Antwort auf diese Standardfrage des Arzneimittel-reports der BARMER gibt Tabelle 1.5.

**Tabelle 1.5: Top 20 der am häufigsten eingesetzten Arzneimittelwirkstoffe nach Anzahl BARMER-Versicherter mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2022**

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Anzahl Versicherter mit Arzneimittel	Veränderung Versicherte mit Arzneimittel zu 2021 in Prozent
1	M01AE01	Ibuprofen	1.719.668	+11,0
2	N02BB02	Metamizol-Natrium	1.260.904	+7,2
3	A02BC02	Pantoprazol	1.162.593	+1,3
4	H03AA01	Levothyroxin-Natrium	997.772	-1,1
5	C09AA05	Ramipril	789.230	-1,5
6	C07AB07	Bisoprolol	777.001	+0,7
7	C09CA06	Candesartan	684.030	+6,0
8	C08CA01	Amlodipin	594.751	+0,8
9	C10AA05	Atorvastatin	574.338	+9,5
10	C07AB02	Metoprolol	560.859	-3,1
11	C03CA04	Torasemid	520.044	+0,9
12	J01CA04	Amoxicillin	509.940	+33,4
13	R03AC02	Salbutamol	443.092	+13,0
14	C10AA01	Simvastatin	433.448	-9,9
15	H02AB06	Prednisolon	403.864	+10,3
16	A10BA02	Metformin	370.944	+1,2
17	M01AB05	Diclofenac	348.074	-5,7
18	B01AC06	Acetylsalicylsäure	317.000	-3,0
19	A11CC05	Colecalciferol	308.370	+0,2
20	J01CR02	Amoxicillin und Beta-Lactamase-Inhibitoren	299.877	+36,2

Quelle: BARMER-Daten 2021–2022; BARMER-Versicherte 2022 (N = 8.806.092), 2021 (N = 8.828.813)

Was soll man hier Neues berichten, wenn sich mit Ibuprofen, Metamizol, Pantoprazol und Levothyroxin-Natrium auf den Rangpositionen 1 bis 4 nichts geändert hat? Leider, denn

Metamizol, Pantoprazol und Levothyroxin-Natrium sind Wirkstoffe, die dafür bekannt sind, dass ihr Einsatz in relevantem Umfang außerhalb medizinischer Notwendigkeit erfolgt. Wir haben bereits darauf hingewiesen:

- die unkritisch häufige und teilweise langfristige Verordnung von Metamizol trotz der Einschränkung der Zulassung und des Risikos der Agranulozytose (Klose et al., 2020) sowie der aktuell in den Fokus geratenen Lebertoxizität (Sebode et al., 2020; Weber et al., 2021). Detaillierte Analysen finden sich dazu im speziellen Teil dieses Arzneimittelreports;
- Protonenpumpeninhibitoren (PPI), die sowohl im ambulanten Sektor als auch im Krankenhaus häufig ohne beziehungsweise nach Wegfall medizinischer Notwendigkeit eingesetzt werden (Batuwitage et al., 2007; Nardino et al., 2000). Dies wird durch eine aktuelle Studie noch einmal bestätigt (Muheim et al., 2021);
- die Substitution von Schilddrüsenhormonen ohne medizinische Notwendigkeit. International spricht sich keine Leitlinie für eine Substitution unter TSH-Werten von 10 U/l aus (Bekkering et al., 2019). In der Praxis werden allerdings häufig auch euthyreote Patientinnen und Patienten und solche mit nicht substituierbedürftiger TSH-Erhö-  
hung mit Schilddrüsenhormonen behandelt. Die nicht indizierte Bestimmung von TSH ist häufig der erste Schritt zur nicht indizierten Hormonverordnung (Wintemute et al., 2019).

Der über die medizini-  
sche Notwendigkeit bzw.  
die Zulassung hinausge-  
hende Einsatz von  
Metamizol, L-Thyroxin  
und PPI setzt sich fort.

### Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patienten

Tabelle 1.6 zeigt die Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patientinnen und Patienten. Welche Trends sind erkennbar?

2022 stand die Zunahme der Verordnung von Ibuprofen (+170.813 exponierte Versicherte) und Metamizol (+84.320 Versicherte) neben der Zunahme der Verordnung von drei Antibiotika im Vordergrund: Amoxicillin (+127.725 Versicherte), Azithromycin (+94.255 Versicherte) und Amoxicillin/Clavulansäure (+79.627 Versicherte). Auch die Verordnung von Dihydrocodein in der Verwendung als Antitussivum nahm zu (+60.464 Versicherte). Dies könnte auf die nach Wegfall der Infektionsschutzmaßnahmen wegen COVID-19 vermehrt aufgetretenen Infektionskrankheiten zurückgeführt werden.

**Tabelle 1.6: Top-20-Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Versicherter im Jahr 2022**

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Veränderung Versicherte mit Arzneimittel 2022 zu 2021 absolut	Veränderung Versicherte mit Arzneimittel 2022 zu 2021 in Prozent
1	M01AE01	Ibuprofen	170.813	+11,0
2	J01CA04	Amoxicillin	127.725	+33,4
3	J01FA10	Azithromycin	94.255	+70,8
4	N02BB02	Metamizol-Natrium	84.320	+7,2
5	J01CR02	Amoxicillin und Beta-Lactamase-Inhibitoren	79.627	+36,2
6	R05DA14	Dihydrocodein	60.464	+156,5
7	R05DA07	Noscapin	59.632	+97,5
8	J01DC02	Cefuroxim	57.699	+26,3
9	C10AA07	Rosuvastatin	52.085	+38,4
10	R01AA07	Xylometazolin	51.694	+27,7
11	R03AC02	Salbutamol	50.872	+13,0
12	C10AA05	Atorvastatin	49.748	+9,5
13	S01AE01	Ofloxacin	38.962	+29,5
14	C09CA06	Candesartan	38.672	+6,0
15	H02AB06	Prednisolon	37.736	+10,3
16	R05DA04	Codein	37.676	+84,8
17	R03AK08	Formoterol und Beclometason	34.393	+21,6
18	R03BA02	Budesonid	34.274	+31,7
19	N02BE01	Paracetamol	34.079	+26,8
20	A10BK03	Empagliflozin	33.581	+48,7

Quelle: BARMER-Daten 2021–2022; BARMER-Versicherte 2022 (N = 8.806.092), 2021 (N = 8.828.813)

### 1.3.7 Arzneimitteltherapie nach Facharztgruppe

Der Anteil der Hausärzte an den Verordnungskosten ist von 38% im Jahr 2018 auf 34% im Jahr 2022 zurückgegangen.

Während Hausärztinnen und Hausärzte die meisten Patientinnen und Patienten behandeln und auch die meisten Arzneimittel verordnen, nimmt ihr Anteil an den Verordnungskosten weiter ab. Betrug er 2018 noch 37,8 Prozent, so lag er 2022 nur noch bei 33,8 Prozent (2021: 33,9 Prozent). Das zeigt die hohe und gewachsene ökonomische Bedeutung der fachärztlichen Verordnungen für die Arzneimittelausgaben.

Die größten Anstiege der Verordnungskosten finden sich in der Hämato-/Onkologie (+2,6 Prozentpunkte). Dies unterstreicht die zunehmende ökonomische Relevanz der Ausgaben für medikamentöse Tumorthherapie. Es folgt die Pneumologie mit +1,1 Prozentpunkten.

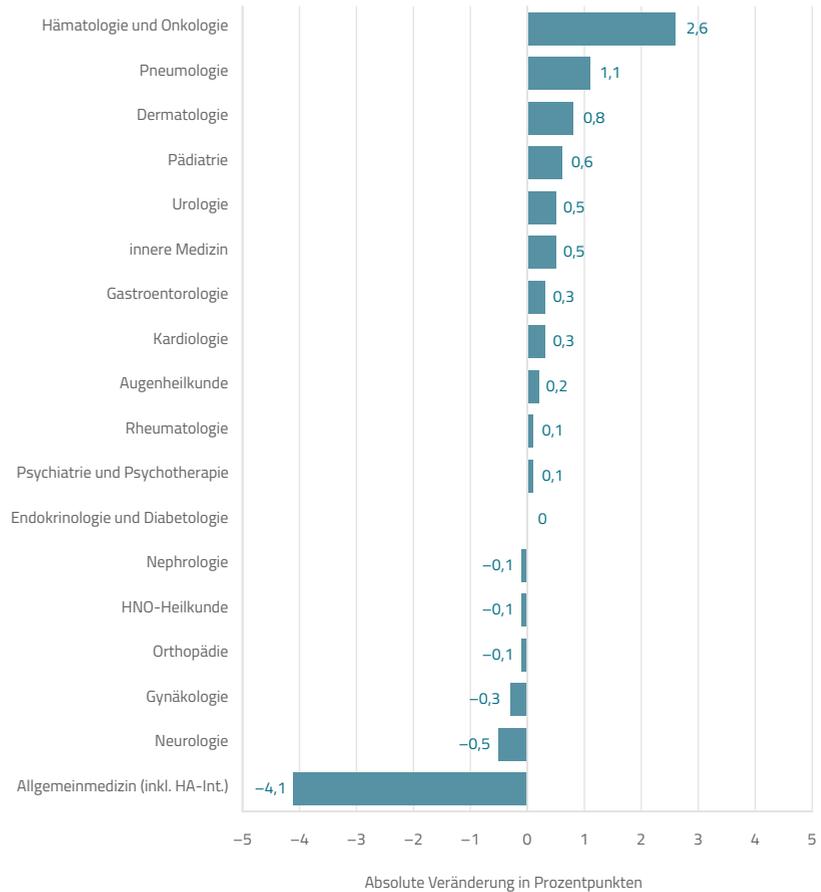
**Tabelle 1.7: Ausgaben für Arzneimittel BARMER-Versicherter nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes in den Jahren 2018 und 2022**

Rang	Facharztgruppe	Ausgaben 2022 in Euro	Anteil 2022 in Prozent	Anteil 2018 in Prozent	absolute Veränderung in Prozentpunkten
1	Allgemeinmedizin (inkl. HA-Int.)	2.626.046.634	33,8	37,8	-4,1
2	Hämatologie und Onkologie	1.121.144.664	14,4	11,8	+2,6
3	Neurologie	505.065.318	6,5	7,0	-0,5
4	Rheumatologie	332.763.038	4,3	4,1	+0,1
5	Pneumologie	267.126.049	3,4	2,3	+1,1
6	Dermatologie	252.371.309	3,2	2,5	+0,8
7	Urologie	243.665.533	3,1	2,6	+0,5
8	innere Medizin	239.075.033	3,1	2,6	+0,5
9	Augenheilkunde	232.354.845	3,0	2,8	+0,2
10	Gastroenterologie	199.109.236	2,6	2,2	+0,3
11	Gynäkologie	181.449.950	2,3	2,7	-0,3
12	Pädiatrie	174.516.248	2,2	1,7	+0,6
13	Nephrologie	133.999.198	1,7	1,9	-0,1
14	Psychiatrie und Psychotherapie	79.895.230	1,0	0,9	+0,1
15	Kardiologie	70.480.096	0,9	0,6	+0,3
16	HNO-Heilkunde	65.025.135	0,8	0,9	-0,1
17	Orthopädie	60.690.978	0,8	0,9	-0,1
18	Endokrinologie und Diabetologie	28.003.740	0,4	0,4	+0,0

Quelle: BARMER-Daten 2018 und 2022; BARMER-Versicherte 2022 (N = 8.806.092), 2018 (N = 9.228.378)

Nachfolgend werden die absoluten Veränderungen grafisch dargestellt und nach Rangfolge geordnet.

**Abbildung 1.4: Veränderung der Arzneimittelausgaben für BARMER-Versicherte nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes in Prozentpunkten in den Jahren 2018 und 2022**



Quelle: BARMER-Daten 2018 und 2022

Tabelle 1.8 zeigt den Anstieg der durchschnittlichen Ausgaben pro Versicherten im Vergleich von 2022 zu 2018 nach Facharztgruppen. Deutliche Steigerung zeigen hier wie jedes Jahr die Hämatologen/Onkologen mit um 24 Prozent höheren Ausgaben pro Patientin beziehungsweise pro Patient. Mit 14.428 Euro liegen sie geringfügig unter den

Ausgaben im Jahr 2021 mit 14.628 Euro, aber mit weitem Abstand an der Spitze. Die deutlichsten relativen Steigerungen finden sich aber mit 78 Prozent in der Pädiatrie sowie jeweils 76 Prozent in der Dermatologie und der Pneumologie.

Die Steigerung bei den Internisten von 54 Prozent 2022 im Vergleich zu 2018 zeigt, dass hochpreisige Arzneimittel vermehrt zur Behandlung von Erkrankungen mit hoher Prävalenz, gemeinhin als „Volkskrankheiten“ bezeichnet, eingesetzt werden.

**Tabelle 1.8: Durchschnittliche Ausgaben für Arzneimittel pro BARMER-Versicherten nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes in den Jahren 2018 und 2022**

Rang 2022	Rang 2018	Facharztgruppe	Ausgaben pro Versicherten 2022 in Euro	Ausgaben pro Versicherten 2018 in Euro	Veränderung in Euro	Veränderung in Prozent
1	1	Hämatologie und Onkologie	14.428	11.661	+2.767	+23,7
2	2	Rheumatologie	3.654	3.324	+330	+9,9
3	3	Gastroenterologie	2.131	1.697	+433	+25,5
4	4	Nephrologie	1.897	1.766	+132	+7,5
5	5	innere Medizin	1.508	980	+527	+53,8
6	6	Neurologie	1.123	1.009	+114	+11,3
7	7	Endokrinologie und Diabetologie	1.078	873	+204	+23,4
8	8	Pneumologie	1.008	572	+436	+76,2
9	9	Urologie	674	447	+227	+50,7
10	10	Allgemeinmedizin (inkl. HA-Int.)	488	416	+72	+17,3
11	12	Augenheilkunde	368	267	+102	+38,1
12	13	Kardiologie	367	247	+120	+48,5
13	15	Dermatologie	364	207	+158	+76,3
14	11	Psychiatrie und Psychotherapie	348	338	+10	+2,8
15	16	Pädiatrie	291	163	+128	+78,3
16	14	Gynäkologie	252	219	+33	+15,3
17	17	HNO-Heilkunde	153	125	+29	+23,2
18	18	Orthopädie	93	90	+3	+3,7

Quelle: BARMER-Daten 2018 und 2022; BARMER-Versicherte 2022 (N = 8.806.092), 2018 (N = 9.228.378)

Tabelle 1.9 zeigt das Spektrum der vom Hausarzt verordneten Arzneimittelwirkstoffe. Im Vergleich zu den Analysen des letztjährigen und vorletztjährigen Arzneimittelreports stehen mit Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban die identischen Wirkstoffe in identischer Reihenfolge an der Spitze der umsatzstärksten verordneten Arzneimittel. Alle drei sind mit Ausgaben von mehr als 700 Euro pro Patientin beziehungsweise pro Patient und Jahr verbunden.

Relevante Höherstufung in der Rangfolge zeigen sich für zwei Arzneimittel: Empagliflozin ist von Rangposition 13 auf Rangposition 5 aufgestiegen. Dapagliflozin ist von Rangplatz 27 auf Rangplatz 6 aufgerückt.

Empagliflozin und Dapagliflozin sind SGLT-2-Inhibitoren, die initial zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus in den Markt eingeführt worden sind. Nach ihrer Zulassung sind methodisch hochwertige Studien publiziert worden, die patientenrelevanten Zusatznutzen nicht nur für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus, sondern auch für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz zeigen. Insofern ist die Ausweitung des Einsatzes der publizierten Evidenz gefolgt (Chatur et al., 2023; Heerspink et al., 2020; Jhund et al., 2023; Solomon et al., 2022; Wiviott et al., 2019).

Von den Kosten bemerkenswert und herausstechend ist mit 1.226 Euro pro Versicherten weiterhin Valsartan/Sacubitril, das nach Rangposition 15 im Jahr 2020 und 9 im Jahr 2021 jetzt auf Rangposition 11 steht. Während der Einsatz von Valsartan/Sacubitril bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion mit patientenrelevantem Zusatznutzen einhergeht und kosteneffizient ist (Wu et al., 2022), trifft das auf diejenigen mit Herzinsuffizienz und normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion nicht zu (Slawson, 2022). Hier sollte Valsartan/Sacubitril nicht eingesetzt werden. Die Möglichkeit des Fehleinsatzes ist damit gegeben und wirtschaftlich relevant.

**Tabelle 1.9: Top 20 der umsatzstärksten von Hausärzten und hausärztlich tätigen Internisten verordneten Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2022**

Rang 2022	Rang 2021	Wirkstoff	Umsatz in Euro	Versicherte	Kosten pro Versicherten und Jahr in Euro
1	1	Apixaban	170.890.108	223.565	764
2	2	Rivaroxaban	116.493.891	120.526	967
3	3	Edoxaban	70.071.331	88.732	790
4	4	Candesartan	53.417.441	665.307	80
5	13	Empagliflozin	53.248.156	95.727	556
6	27	Dapagliflozin	49.741.983	71.781	693
7	5	Levothyroxin-Natrium	48.688.514	966.833	50
8	8	Metamizol-Natrium	47.592.370	964.164	49
9	7	Pantoprazol	47.135.555	1.007.603	47
10	6	Insulin glargin	46.047.801	116.282	396
11	9	Valsartan und Sacubitril	44.699.214	36.448	1.226
12	10	Ramipril	38.310.625	772.389	50
13	11	Bisoprolol	37.708.435	754.199	50
14	12	Metoprolol	35.369.373	544.898	65
15	14	Sitagliptin	33.199.253	94.041	353
16	17	Dulaglutid	32.850.405	34.211	960
17	15	Insulin lispro	31.163.164	49.563	629
18	20	Atorvastatin	28.461.824	553.422	51
19	22	Formoterol und Beclometason	27.681.066	151.378	183
20	18	Insulin aspart	27.515.580	43.579	631

Quelle: BARMER-Daten 2022; BARMER-Versicherte 2022 (N = 8.806.092)

### 1.3.8 Versicherte nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte

Zwei Drittel der Versicherten mit Arzneimitteltherapie werden von mehreren Ärztinnen und Ärzten medikamentös behandelt.

Die nachfolgenden Analysen zeigen, dass nur ein Drittel der Versicherten ihre Arzneimitteltherapie durch einen einzigen Arzt oder einer einzigen Ärztin erhält, aber zwei Drittel von mehreren Ärztinnen und Ärzten medikamentös behandelt werden. Hier hat sich im Vergleich zu den Ergebnissen im letzten Jahr praktisch keine Veränderung gezeigt.

Kommunikationsfehler und daraus resultierende Informationsdefizite sind eine wichtige Ursache vermeidbarer Schädigung von Patientinnen und Patienten im ambulanten wie im stationären Behandlungssektor und insbesondere bei sektorenübergreifender Behandlung (Desai et al., 2011; Glintborg et al., 2007; Witherington et al., 2008).

Eine aktuelle Studie aus China zeigt, dass das Vorhandensein eines die Therapie koordinierenden Hausarztes mit geringerer Prävalenz von Polypharmazie assoziiert ist (Wang et al., 2021), welche wiederum mit patientenrelevantem Schaden verbunden ist (Garfinkel & Levy, 2022). Die Ergebnisse unterstreichen damit die Bedeutung der Einführung eines die Therapie koordinierenden Arztes.

**Tabelle 1.10: BARMER-Versicherte mit Arzneimitteltherapie nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärztinnen und Ärzte im Jahr 2022**

Anzahl verordnender Ärztinnen und Ärzte	Versicherte mit Arzneimittel	Anteil Versicherter mit Arzneimittel in Prozent	Anteil in Prozent (kumulativ)
1	2.262.444	33,3	33,3
2	1.825.848	26,9	60,2
3	1.190.025	17,5	77,8
4	696.693	10,3	88,0
5 und mehr	812.600	12,0	100,0

Quelle: BARMER-Daten 2022; BARMER-Versicherte 2022 (N = 8.806.092)

### 1.3.9 Alters- und geschlechtsspezifische Analysen

Die Analysen zeigen, dass 82 Prozent aller weiblichen Versicherten im Jahr 2022 mindestens eine Verordnung von Arzneimitteln erhalten haben. 91 Prozent der 65- bis 74-jährigen und 96 Prozent der mindestens 75-jährigen Frauen wurden 2022 mit Arzneimitteln behandelt. Bei den 65- bis 74-jährigen und den mindestens 75-jährigen Männern erhielten 89 Prozent beziehungsweise 96 Prozent Verordnungen von Arzneimitteln – also vergleichbar viele. Dass insgesamt der Anteil von männlichen Versicherten mit Arzneimitteltherapie 2022 mit 71 Prozent deutlich unter dem Anteil medikamentös behandelter Frauen liegt, ist darauf zurückzuführen, dass in den Altersgruppen unter 65 Jahren männliche Versicherte deutlich seltener Arzneimitteltherapie erhalten.

9 von 10 Versicherten  
 ab 65 Jahren wurden  
 2022 mit Arzneimitteln  
 behandelt.

Dass sich der Anstieg verordneter Tagesdosen bei beiden Geschlechtern in den Altersgruppen 65 bis 74 und auch ab 75 Jahren fortsetzt, ist ein kontinuierlicher Trend. Inwieweit dies sinnvolle, weil mit patientenrelevantem Zusatznutzen verbundene zusätzliche Verordnungen sind, ist nicht zu klären. Polypharmazie darf nicht ungeprüft mit einer besseren Therapie der Versicherten gleichgesetzt werden. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt, dass Polypharmazie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus mit patientenrelevantem Schaden und schlechterer Einstellung des Diabetes assoziiert ist (Remelli et al., 2022). Auch ist belegt, dass die strukturierte Reduktion von Polypharmazie zu einer Reduktion von Mortalität und Krankenhauseinweisung bei älteren Patientinnen und Patienten führen kann (Garfinkel & Levy, 2022).

**Tabelle 1.11: Arzneimittelausgaben pro BARMER-Versicherten in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht in den Jahren 2018 und 2022**

Altersgruppe in Jahren	Anteil Versicherter mit Arzneimittel in Prozent				Anzahl verordneter Tagesdosen (DDD) pro Versicherten				Ausgaben für Arzneimittel pro Versicherten in Euro			
	Frauen		Männer		Frauen		Männer		Frauen		Männer	
	2018	2022	2018	2022	2018	2022	2018	2022	2018	2022	2018	2022
jünger als 20	78	72	71	67	166	151	128	126	150	197	172	253
20 bis 64	78	76	66	64	393	430	380	410	582	720	533	665
65 bis 74	91	91	90	89	1.086	1.151	1.318	1.417	1.068	1.280	1.290	1.643
älter als 74	96	96	96	96	1.548	1.673	1.679	1.837	1.239	1.517	1.563	2.112
gesamt	83	82	73	71	658	732	589	651	705	884	670	882

Quelle: BARMER-Daten 2018 und 2022; BARMER-Versicherte 2022 (N = 8.806.092), 2018 (N = 9.228.378)

Die kontinuierlich steigende Anzahl verordneter Arzneimittel erfordert Strategien zur strukturierten Überprüfung der Arzneimitteltherapie bei Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie wie im AdAM-Projekt (Anwendung für digital unterstütztes Arzneimitteltherapie- und Versorgungs-Management) unter Konsortialführung der BARMER realisiert, das mit Förderung durch den Innovationsfonds als prospektiv randomisierte Studie im Stepped-Wedge-Design mit 937 teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten und 11.293 Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und 9.112 Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe durchgeführt wurde. Es zeigte sich in den Analysen mittels der Cox-Modelle für alle Analysepopulationen eine signifikante Reduktion der Mortalität durch die AdAM-Intervention (G-BA, 2023a; Grandt et al., 2022).

Die relative Reduktion der Mortalität durch AdAM lag zwischen 10 und 20 Prozent. Pro Quartal überlebten durch die neue Versorgungsform zwei von 1.000 Patientinnen und Patienten mehr als bei der bisher üblichen Routineversorgung. Auf ein Jahr hochgerechnet sind das etwa acht von 1.000 Patientinnen und Patienten, die durch die AdAM-Intervention weniger versterben. Anders ausgedrückt: einer von 125 mit AdAM betreuten Polypharmazie-Patientinnen und -Patienten. AdAM ist das erste digital unterstützte Versorgungskonzept, das eine mit 10 bis 20 Prozent signifikante und relevante relative Reduktion der Mortalität von unselektierten Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie bewirkt, und damit ein Meilenstein in der Versorgung dieser besonders gefährdeten Patientengruppe, zu der etwa jeder vierte Versicherte gehört.

Betrachtet man die Ausgaben und die Anzahl verordneter Tagesdosen 2022 im Vergleich zu 2018 bei Patientinnen und Patienten im Alter von 65 bis 95 Jahren, so fällt auf, dass die Ausgaben bei jedem untersuchten Alter um mindestens 20 und bis zu 31 Prozent gestiegen sind. Auch die verordneten Tagesdosen sind in den untersuchten Altersstufen um vier bis zehn Prozent angestiegen. Hinweise auf ein „De-Prescribing“ sind in den Daten nicht zu erkennen.

**Tabelle 1.12: Veränderungen der Arzneimittelausgaben und der verordneten Tagesdosen (DDD) pro BARMER-Versicherten in Abhängigkeit vom Lebensalter in Prozent**

Alter der BARMER-Versicherten	Veränderung Ausgaben pro Versicherten 2022 zu 2018 in Prozent	Veränderung DDD pro Versicherten 2022 zu 2018 in Prozent
65	20,2	4,2
70	25,9	6,2
75	26,7	10,1
80	31,4	6,0
85	25,8	4,6
90	25,8	8,2
95	22,1	7,5

Quelle: BARMER-Daten 2018 und 2022; BARMER-Versicherte 2022 (N = 8.806.092), 2018 (N = 9.228.378)

### 1.3.10 Ausgabenentwicklung bei medikamentöser Tumortherapie

Die Dynamik der Arzneimittel- und der Kostenwicklung in der Onkologie reißt nicht ab. 2022 wurden 13 der 49 Medikamente mit neuen Wirkstoffen zur Behandlung hämato-/onkologischer Erkrankungen zugelassen. Bereits 2021 wurden 14 der 46 neuen Arzneimittel für onkologische Indikationen zugelassen (Quelle: VfA – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.). Im Jahr 2022 wurden für onkologische Arzneimittel zur Behandlung von Versicherten der BARMER 1,6 Milliarden Euro ausgegeben, das ist ein Anstieg um 9,3 Prozent im Vergleich zum Vorjahr. Die Ausgaben für onkologische Arzneimittel steigen weiterhin und konstant deutlich stärker als die Ausgaben für Arzneimittel insgesamt. Die Ausgaben für onkologische Arzneimittel pro behandelte Person sind von 10.271 Euro im Jahr 2020 auf 11.063 Euro im Jahr 2021 und 11.964 Euro im Jahr 2022, das heißt zuletzt um 8,2 Prozent gestiegen. Der Trend ist damit stabil: Onkologie wird immer teurer. Und zwar pro Patientin beziehungsweise Patient, denn die Gesamtzahl Behandelter bleibt mit 1,5 Prozent stabil. Vor allem höhere Ausgaben pro Patientin beziehungsweise Patient sind für den Kostenanstieg verantwortlich. Dass 2022 9,9 im Gegensatz zu 7,5 je 1.000 Behandelte im Vorjahr Behandlungskosten von mehr als 100.000 Euro aufwiesen, unterstreicht diesen Trend.

**Tabelle 1.13: Kennzahlen zur Verordnung von Onkologika im ambulanten Sektor**

Parameter	2018	2019	2020	2021	2022	2018–2022*
Anzahl Versicherter mit Onkologikum	125.767	128.491	129.579	132.081	133.535	6,3
Anteil Versicherter mit Onkologikum in Prozent	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	12,1
Durchschnittsalter in Jahren	69,0	69,3	69,5	69,7	69,9	1,3
Anteil Frauen in Prozent	66,7	66,6	66,6	66,8	66,6	–0,2
DDD gesamt in Millionen Euro	36,5	37,8	38,9	39,6	40,9	12,4
DDD pro Empfänger	289,9	294,1	300,3	299,6	306,0	5,6
Kosten gesamt in Millionen Euro	1.080,9	1.232,5	1.330,9	1.461,2	1.597,7	51,2
Anstieg Kosten gesamt im Vergleich zum Vorjahr in Prozent	7,1	14,0	8,0	9,8	9,3	
Kosten pro Empfänger in Euro	8.594	9.592	10.271	11.063	11.964	41,3
Anstieg Kosten pro Empfänger im Vergleich zum Vorjahr in Prozent	5,2	11,6	7,1	7,7	8,2	
Empfänger mit Kosten über 100.000 Euro	531	707	797	987	1.317	206,3
Anteil Empfänger mit Kosten über 100.000 Euro pro 1.000 Empfänger	4,2	5,5	6,2	7,5	9,9	183,1

\*Veränderungsrate in Prozent

Quelle: BARMER-Daten 2017–2022; BARMER-Versicherte 2018 (N = 9.228.378), 2019 (N = 9.083.404), 2020 (N = 8.960.203), 2021 (N = 8.828.813), 2022 (N = 8.806.092); Onkologika: ATC-Kode-Gruppen L01 und L02

In der nachfolgenden Tabelle wird die Ausgabensteigerung bei onkologischen Arzneimitteln für BARMER-Versicherte der Ausgabensteigerung aller Arzneimittel ohne Onkologika für BARMER-Versicherte, also der Kostensteigerung aller anderen Arzneimittel, gegenübergestellt. Das hebt den Unterschied in der Kostenentwicklung noch deutlicher hervor.

#### 20% der Arzneimittel- ausgaben der BARMER entfallen auf Onkologika.

Der Kostenanteil onkologischer Arzneimittel an den Gesamtausgaben für Arzneimittel betrug 16 Prozent im Jahr 2017. 2022 sind die Ausgaben für onkologische Arzneimittel für 20,6 Prozent der Ausgaben aller Arzneimittel verantwortlich gewesen, in zehn Jahren – wenn die Steigerungsraten wie im Jahr 2022 bestehen bleiben – werden es bereits 30 Prozent der Gesamtausgaben sein, die auf Onkologika entfallen. Nur zwei Jahre später, 2035, ist es dann bereits über ein Drittel der Ausgaben für Arzneimittel.

**Tabelle 1.14: Kostenanstieg Onkologika im Vergleich zu anderen Arzneimitteln**

	Anstieg der Ausgaben im Vergleich zum Vorjahr in Prozent					
	2018	2019	2020	2021	2022	Durchschnitt
onkologische Arzneimittel	7,1	14,0	8,0	9,8	9,3	9,6
andere Arzneimittel	3,7	5,4	1,4	4,7	4,5	3,9
Faktor	1,9	2,6	5,8	2,1	2,1	2,4

Quelle: BARMER-Daten 2017–2022; BARMER-Versicherte 2018 (N = 9.228.378), 2019 (N = 9.083.404), 2020 (N = 8.960.203), 2021 (N = 8.828.813), 2022 (N = 8.806.092); Onkologika: ATC-Kode-Gruppen L01 und L02

Während die Ausgaben für die Nichtonkologika in den letzten fünf Jahren insgesamt um durchschnittlich 3,9 Prozent pro Jahr gestiegen sind, verzeichnete die BARMER bei Ausgaben für onkologische Arzneimittel im Durchschnitt einen Anstieg von 9,6 Prozent.

Die Ausgaben für onkologische Arzneimittel sind 2022 mehr als doppelt so stark gestiegen wie für andere Arzneimittel.

#### Anteil von Patientinnen und Patienten mit Kosten über 100.000 Euro im Beobachtungszeitraum von drei Jahren

Die nachfolgende Analyse zu Patientinnen und Patienten mit Kosten von mindestens 100.000 bis über 500.000 Euro innerhalb eines Betrachtungszeitraums von drei Jahren zeigt, wie stark die Kosten des einzelnen Arzneimittels, aber auch die Kosten der Kombinationstherapie und einer sequenziellen Therapie zur Ausgabensteigerung beitragen. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit hochpreisiger Therapie im Dreijahreszeitraum steigt kontinuierlich.

Im Zeitraum von 2020 bis 2022 wurden 3,3-mal so viele Patientinnen und Patienten mit onkologischer Therapie mit Kosten von mehr als 500.000 Euro behandelt als im Zeitraum von 2016 bis 2018. Der Trend zur Hochkostentherapie ist ungebrochen. Neben immer höheren Preisen onkologischer Arzneimittel tragen ein wachsender Anteil langfristiger statt zeitlich begrenzter Therapien und die Tendenz zur Kombinationstherapie mit hochpreisigen Onkologika zur Kostensteigerung pro behandelte Person bei.

**Tabelle 1.15: Versicherte mit hohen Onkologikatherapiekosten in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren**

Therapie mit Onkologika	Anteil an Versicherten mit Onkologikatherapie in den Jahren					Anzahl Versicherte mit Onkologikatherapie in den Jahren				
	2016 bis 2018	2017 bis 2019	2018 bis 2020	2019 bis 2021	2020 bis 2022	2016 bis 2018	2017 bis 2019	2018 bis 2020	2019 bis 2021	2020 bis 2022
Kosten in Euro über	Prozent	Prozent	Prozent	Prozent	Prozent	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
100.000	4,69	5,74	6,84	7,83	8,56	7.892	9.993	12.038	14.045	15.372
200.000	1,03	1,37	1,70	2,16	2,51	1.727	2.379	2.986	3.882	4.509
300.000	0,22	0,30	0,37	0,49	0,59	370	514	646	875	1.062
400.000	0,07	0,10	0,13	0,17	0,22	120	174	229	297	387
500.000	0,03	0,05	0,06	0,07	0,10	54	92	114	134	180

Quelle: BARMER-Daten 2015–2022; Versicherte mit Onkologika im jeweiligen Dreijahreszeitraum (bei nicht bis zum 31.12. des letzten Jahres versicherten Personen Onkologika im Dreijahreszeitraum vor dem letzten Versicherungstag in diesem Jahr) 2016 bis 2018 n = 168.409, 2017 bis 2019 n = 174.178, 2018 bis 2020 n = 176.075, 2019 bis 2021 n = 179.344, 2020 bis 2022 n = 179.489; Onkologika: ATC-Kode-Gruppen L01 und L02

In die Auswertung wurden nur Versicherte einbezogen, die in den jeweiligen Dreijahreszeiträumen durchgängig versichert waren beziehungsweise, wenn sie nicht bis zum 31. Dezember des letzten Jahres versichert waren, im Dreijahreszeitraum vor dem letzten Versicherungstag dieses Jahres durchgängig versichert waren. Die Onkologikatherapie konnte auch nur in einem Teil des Dreijahreszeitraums erfolgen.

### Onkologische Arzneimittel mit den höchsten Kosten pro Empfängerin beziehungsweise Empfänger im Jahr 2022

Tabelle 1.16 zeigt die Top 20 der onkologischen Arzneimittel bezogen auf die Ausgaben pro Empfängerin beziehungsweise Empfänger im Jahr 2022. Jedes Jahr sind hier weitere Kostensprünge zu verzeichnen. Im Arzneimittelreport 2020 mit Daten von 2019 belegte Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) die Spitzenposition der höchsten durchschnittlichen Behandlungskosten mit 92.000 Euro pro Behandelten, gefolgt von Blinatumomab mit 91.517 Euro auf Rangposition 2. Im Arzneimittelreport 2021 (Daten von 2020) führten Larotrectinib und Midostaurin die Rangliste mit 183.748 Euro respektive 134.839 Euro pro behandelte Person an. Im Arzneimittelreport 2022 mit Daten von 2021 zeigten die Analysen für Avapritinib Kosten von 327.209 Euro pro Behandelten und damit einen

neuen Spitzenwert. Dieser Spitzenwert wird durch Tagraxofusp mit 608.703 Kosten pro Empfängerin beziehungsweise Empfänger in Euro in diesem Jahr (Daten 2022) praktisch verdoppelt. Diese Kostensprünge sind gigantisch und werden in keinem anderen Indikationsgebiet auch nur annähernd erreicht.

Tagraxofusp ist ein Toxin-Konjugat und besteht als Fusionsprotein aus einer modifizierten IL3-Komponente gekoppelt an Diphtherie-Toxin. Tagraxofusp ist zugelassen als Orphan Drug (Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden) zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie. Tagraxofusp führte bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten zu einer Rate kompletter Remissionen in 72 Prozent, einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,1 Monaten und einer Überlebensrate von 51,5 Prozent nach 24 Monaten (Pemmaraju et al., 2019). Der gemeinsame Bundesausschuss sieht in seinem Beschluss vom 2. Dezember 2021 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor (G-BA, 2021).

Tagraxofusp ist mit 608.703 Euro Kosten pro Empfängerin bzw. Empfänger 2022 das teuerste Onkologikum.

Tebentafusp, ein Orphan Drug, ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von humanes-Leukozyten-Antigen(HLA)-A\*02:01-positiven Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen oder metastasierten Aderhautmelanom (uveales Melanom), von dem jährlich 400 bis 500 Neuerkrankungen in Deutschland auftreten. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sieht in seinem Beschluss vom 20. Oktober 2022 für die Immuntherapie mit Tebentafusp (Kimmtrak®) einen beträchtlichen Zusatznutzen, da sie das Gesamtüberleben deutlich verlängert (G-BA, 2022; Nathan et al., 2021).

Avapritinib ist ein niedermolekularer Hemmstoff, der für eine präferenzielle Bindung an die aktive Konformation von KIT und PDGFRA als Orphan Drug zugelassen wurde zur Therapie von Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem gastrointestinalen Stromatumor (GIST) und Nachweis einer PDGFRA-D842V-Mutation. Avapritinib ist das erste wirksame Arzneimittel bei GIST-Patientinnen und -Patienten mit PDGFRA-D842V-Mutation, bei denen die zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht wirksam sind (von Mehren et al., 2021). Avapritinib führt bei über 90 Prozent der GIST-Patientinnen und -Patienten mit PDGFRA-D842V-Mutation zu einer partiellen oder kom-

pletten Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt bei 24 Monaten (Heinrich et al., 2020).

**Tabelle 1.16: Top 20 der onkologischen Arzneimittel mit den höchsten Kosten pro Empfängerin oder Empfänger im Jahr 2022**

Rang	ATC-Code	Wirkstoff	Kosten pro Empfänger in Euro
1	L01XX67	Tagraxofusp	608.703
2	L01XX75	Tebentafusp	231.688
3	L01EX18	Avapritinib	162.647
4	L01FB01	Inotuzumab ozogamicin	128.932
5	L01FX02	Gemtuzumab ozogamicin	126.040
6	L01EX19	Ripretinib	125.801
7	L01EX10	Midostaurin	100.120
8	L01EX23	Pralsetinib	84.236
9	L01EN02	Pemigatinib	76.771
10	L01EE04	Selumetinib	76.745
11	L01EX13	Gilteritinib	72.504
12	L01XY01	Cytarabin und Daunorubicin	71.297
13	L01FX09	Mogamulizumab	65.416
14	L01FX18	Amivantamab	64.488
15	L01FX07	Blinatumomab	63.494
16	L01FC01	Daratumumab	60.663
17	L01EH03	Tucatinib	57.339
18	L01FF07	Dostarlimab	55.075
19	L01EB04	Osimertinib	54.848
20	L01ED03	Alectinib	54.694

Quelle: BARMER-Daten 2022; BARMER-Versicherte 2022 (N = 8.806.092)

### Umsatzstärkste onkologische Arzneimittel

Tabelle 1.17 zeigt die 20 onkologischen Arzneimittel mit den höchsten Gesamtkosten für die Behandlung von Versicherten der BARMER im Jahr 2022. Pembrolizumab besetzt erneut die Spitzenposition, was vor allem auf die deutliche Indikationsausweitung zurückzuführen ist. Zunächst war Pembrolizumab nur für die Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. Es folgte die Zulassung zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms, das spezifische Kriterien erfüllt.

Pembrolizumab ist das  
 umsatzstärkste onkolo-  
 gische Arzneimittel bei  
 BARMER-Versicherten  
 im Jahr 2022.

Aber auch beim Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation und beim metastasierten Urothelkarzinom nach vorheriger Chemotherapie kann das Arzneimittel nun eingesetzt werden (Frederickson et al., 2019; Keeping et al., 2018). Weitere Indikationen werden aktuell untersucht (Egelston et al., 2023; El-Ghazzi et al., 2023; Herzog et al., 2023; Sun et al., 2023).

**Tabelle 1.17: Top 20 der umsatzstärksten onkologischen Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2022**

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten im Jahr 2022 in Euro		Anzahl behandel-ter Versi-cherter	Veränderung der Kosten in Prozent im Vergleich von 2021 zu 2022	
			gesamt	pro behandelten Versicherten		gesamt	pro behandelten Versicherten
1	L01FF02	Pembrolizumab	198.598.272	47.970	4.140	26,2	-1,2
2	L01FC01	Daratumumab	97.726.993	60.663	1.611	29,3	-1,1
3	L01FF01	Nivolumab	76.560.941	35.485	2.158	14,1	0,7
4	L02BB04	Enzalutamid	64.204.033	24.875	2.581	15,4	1,7
5	L01FG01	Bevacizumab	63.227.288	18.741	3.374	-10,2	-12,9
6	L01EL01	Ibrutinib	60.428.354	49.845	1.212	-0,3	5,6
7	L01EJ01	Ruxolitinib	55.443.769	34.092	1.626	10,5	1,4
8	L01EF01	Palbociclib	55.296.714	22.496	2.458	6,4	9,2
9	L01FD01	Trastuzumab	50.700.513	16.419	3.088	-13,4	-9,3
10	L02BX03	Abirateron	48.257.193	24.947	1.934	-11,9	-8,4
11	L01FD02	Pertuzumab	40.461.425	23.179	1.746	-5,1	2,2
12	L01FF05	Atezolizumab	38.980.411	32.092	1.215	21,5	10,6
13	L02BB05	Apalutamid	33.953.648	21.937	1.548	69,2	7,7
14	L01EB04	Osimertinib	32.795.162	54.848	598	14,9	2,4
15	L01FA01	Rituximab	31.096.501	7.649	4.066	-13,1	-10,7
16	L01XK01	Olaparib	29.968.501	36.232	827	15,1	-3,9
17	L01XX52	Venetoclax	26.216.514	27.501	953	17,6	1,3
18	L02AE02	Leuprorelin	24.446.307	1.463	16.704	5,6	0,5
19	L01FD03	Trastuzumab emtansin	22.344.350	36.941	605	-12,3	-0,9
20	L01EX09	Nintedanib	22.252.547	19.967	1.114	5,8	-3,0

Quelle: BARMER-Daten 2021–2022; BARMER-Versicherte 2021 (N = 8.828.813), 2022 (N = 8.806.092)

Für Pembrolizumab wurden 2022 41,3 Mio. € mehr ausgegeben als 2021.

### Top 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung

Bei Betrachtung der absoluten Steigerung der Ausgaben pro Arzneimittel im Jahresvergleich führt Pembrolizumab, wie bereits seit 2018, die Rangliste mit einer Ausgabensteigerung von 41,3 Millionen Euro im Jahr 2022 (2021: 35,2 Millionen Euro) an. Neben Pembrolizumab weisen zwei weitere Arzneimittel Ausgabenanstiege für BARMER-Versicherte von mehr als zehn Millionen Euro im Jahresvergleich auf: Daratumumab und Apalutamid.

Daratumumab ist ein humaner CD38-Antikörper – der erste, der 2016 als Orphan Drug für die Monotherapie des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms zugelassen wurde. Die Ausgabensteigerungen sind auf konsekutive Zulassungen für weitere Indikationen zurückzuführen (Landgren et al., 2021; Markovic et al., 2021).

Apalutamid ist wie Enzalutamid ein Androgenrezeptorantagonist für die Behandlung erwachsener Männer mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen. Zugelassen am 14. Januar 2019 erfolgte die Markteinführung in Deutschland im Februar 2019. In der SPARTAN-Studie (1.207 Männer mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und einer prostataspezifischen Antigenverdopplungszeit von zehn Monaten oder weniger) betrug das mediane metastasenfremde Überleben in der Apalutamid-Gruppe 40,5 Monate im Vergleich zu 16,2 Monaten in der Placebogruppe (Smith et al., 2018). Die frühe Nutzenbewertung durch den G-BA attestierte Apalutamid im Vergleich zur bestehenden konventionellen Androgendeprivation einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

**Tabelle 1.18: Top 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung bei BARMER-Versicherten im Jahr 2022**

Rang	ATC-Code	Wirkstoff	Kosten				Kosten je Empfänger			
			in Euro		Veränderung 2021–2022		in Euro		Veränderung 2021–2022	
			2021	2022	absolut Euro	in Prozent	2021	2022	absolut Euro	in Prozent
1	L01FF02	Pembrolizumab	157.329.984	198.598.272	41.268.288	26,2	48.546	47.970	-576	-1,2
2	L01FC01	Daratumumab	75.577.437	97.726.993	22.149.556	29,3	61.325	60.663	-663	-1,1
3	L02BB05	Apalutamid	20.063.772	33.953.648	13.889.876	69,2	20.361	21.937	1.576	7,7
4	L01FF01	Nivolumab	67.096.123	76.560.941	9.464.818	14,1	35.245	35.485	240	0,7
5	L02BB04	Enzalutamid	55.659.803	64.204.033	8.544.231	15,4	24.452	24.875	423	1,7
6	L01EL02	Acalabrutinib	6.875.170	13.776.948	6.901.778	100,4	46.283	40.896	-5.387	-11,6
7	L01FF05	Atezolizumab	32.089.311	38.980.411	6.891.100	21,5	29.025	32.092	3.067	10,6
8	L01FX17	Sacituzumab govitecan	56.651	6.741.465	6.684.814	11.800,0	7.081	43.651	36.570	516,4
9	L01EJ01	Ruxolitinib	50.163.674	55.443.769	5.280.095	10,5	33.631	34.092	461	1,4
10	L01EB04	Osimertinib	28.542.312	32.795.162	4.252.851	14,9	53.558	54.848	1.290	2,4
11	L01XY02	Pertuzumab und Trastuzumab	4.158.337	8.280.114	4.121.777	99,1	30.523	38.867	8.344	27,3
12	L01XK01	Olaparib	26.028.515	29.968.501	3.939.986	15,1	37.706	36.232	-1.475	-3,9
13	L01XX52	Venetoclax	22.294.538	26.216.514	3.921.976	17,6	27.162	27.501	340	1,3
14	L01EF02	Ribociclib	14.257.410	17.766.978	3.509.568	24,6	17.434	16.681	-753	-4,3
15	L01EF01	Palbociclib	51.982.154	55.296.714	3.314.560	6,4	20.608	22.496	1.888	9,2
16	L01FX04	Ipilimumab	13.872.938	17.148.759	3.275.821	23,6	34.231	29.864	-4.366	-12,8
17	L01EF03	Abemaciclib	7.915.116	10.960.989	3.045.873	38,5	15.657	13.070	-2.587	-16,5
18	L01FC02	Isatuximab	1.601.231	3.970.338	2.369.107	148,0	46.812	51.482	4.670	10,0
19	L01FF06	Cemiplimab	3.768.594	6.090.667	2.322.073	61,6	34.977	32.961	-2.016	-5,8
20	L01FF04	Avelumab	6.442.928	8.757.267	2.314.339	35,9	37.421	39.320	1.900	5,1

Quelle: BARMER-Daten 2021–2022; BARMER-Versicherte 2021 (N = 8.828.813), 2022 (N = 8.806.092)

### Zusammenfassende Bewertung

Die bekannten und in den vorherigen Reporten detailliert beschriebenen Trends setzen sich unverändert fort. Die Zulassung als Orphan Drug ist als wichtige Strategie für den Markteintritt etabliert. Diskussionen um die Verbesserung der gesetzlichen Rahmenbedingungen haben bisher noch zu keinem Ergebnis geführt (Kranz et al., 2023). Auch die Diskussion um die adäquate Preisfindung setzt sich fort (Eichler et al., 2023). Dass in Deutschland mit die höchsten Preise für Onkologika gezahlt werden, hat sich nicht geändert und ist in früheren Arzneimittelreporten ausführlich dargestellt und diskutiert worden. Auf die im letzten Jahr bereits zitierte im Jahr 2020 im Journal JAMA erschienene Analyse wird erneut hingewiesen. Sie zeigt, dass pharmazeutische Unternehmen eine deutlich höhere Profitabilität haben als alle anderen Industriezweige (Cutler, 2020; Ledley et al., 2020) und dass die Preise onkologischer Arzneimitteln nicht mit dem nachgewiesenen klinischen Nutzen korrelieren (Vokinger et al., 2020).

# **Kapitel 2**

## **Medikamentöse Schmerztherapie nicht-onkologischer ambulanter Patientinnen und Patienten**

## 2 Medikamentöse Schmerztherapie nicht-onkologischer ambulanter Patientinnen und Patienten

Fokus der Analysen ist die nicht-onkologische Schmerztherapie bei erwachsenen Versicherten der BARMER.

### 2.1 Inhalt und Zielsetzung des Schwerpunktteils

Der diesjährige Arzneimittelreport analysiert die ambulante Therapie mit Schmerzmitteln bei Erwachsenen. Zunächst wird für das Jahr 2021 ein Überblick über die Schmerzmitteltherapie von 7,6 Millionen erwachsenen BARMER-Versicherten differenziert nach Nichtopioiden und Opioiden sowie Nichttumor- und Tumorpatientinnen und -patienten gegeben. Für Versicherte ohne Tumordiagnose wird die Schmerzmitteltherapie differenziert nach Nichtopioiden und Opioiden genauer betrachtet, zum Beispiel die eingesetzten Wirkstoffe und die Komedikation. Dabei wird auch auf die Langzeittherapie mit Schmerzmitteln eingegangen. Weitere Aspekte der Analysen zur Opioidtherapie sind die Komplexität des Versorgungsgeschehens bei den Patientinnen und Patienten sowie ihrer Gesamtmedikation und Multimorbidität. Darüber hinaus werden sowohl für die Verordnung von Nichtopioiden als auch von Opioiden Fragestellungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit analysiert.

Aspekte des Neubeginns einer Schmerztherapie mit Opioiden, wie Fachgebiete verordnender Ärztinnen und Ärzte, sowie die längerfristigen Implikationen einer Opioidtherapie in den ersten zwei Jahren wurden an einer zweiten Studienpopulation, Versicherte mit im Jahr 2019 neu begonnener Opioidtherapie, untersucht.

### 2.2 Methodik der Analysen

#### 2.2.1 Beschreibung der Studienpopulation

Es wurde die Verordnung von Schmerzmitteln bei erwachsenen Versicherten für den Einjahreszeitraum 2021 betrachtet (Studienpopulation BARMER-Versicherte 2021) sowie die neu beginnende Schmerzmedikation mit Opioiden im Jahr 2019 und der weitere

Verordnungsverlauf zwei Jahre nach Beginn (Studienpopulation BARMER-Versicherte 2019). Abgesehen von den ersten Übersichtsdarstellungen wurden ausschließlich Versicherte ohne Tumordiagnose in die Auswertungen einbezogen. Von einem Neubeginn einer Schmerztherapie wurde ausgegangen, wenn in den zwei Jahren zuvor keine ärztliche Verordnung eines Schmerzmittels erfolgt war. Für die Studienpopulation BARMER-Versicherte 2021 wurden auch Analysen für den Fünfjahreszeitraum 2017 bis 2021 durchgeführt. Die Versicherten mussten jeweils im gesamten Definitions- und Beobachtungszeitraum durchgängig versichert sein.

Von den 7.585.462 erwachsenen BARMER-Versicherten 2021, die die Einschlusskriterien erfüllen, war bei elf Prozent eine Tumorerkrankung dokumentiert. Bei 89 Prozent, das heißt 6.771.075 Versicherten, ergaben die kodierten Diagnosen keinen Hinweis auf eine Tumorerkrankung im Beobachtungsjahr. Bei Versicherten, die in 2021 verstarben, war das Beobachtungsjahr das Jahr vor dem Versterben beziehungsweise bei den Fünfjahresanalysen der Fünfjahreszeitraum vor dem Versterben. Bei den Versicherten mit neu beginnender Opioidtherapie in 2019 wurden nur Versicherte ohne Tumordiagnose betrachtet. Es waren insgesamt 142.598 Personen, 49.759 Männer und 92.839 Frauen.

Einzelne Auswertungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) wurden mit einer Population von Versicherten mit neu beginnender medikamentöser Schmerztherapie in den Jahren 2018, 2019 und 2020 durchgeführt, die analog zur Studienpopulation BARMER-Versicherte 2019 definiert wurde.

Die Auswertungen zeigen die Ergebnisse für die Altersgruppen 18 bis 64 Jahre, 65 bis 79 Jahre und ab 80 Jahre sowie nach Geschlecht.

Es werden ausschließ-  
lich ambulant verord-  
nete Schmerzmittel  
betrachtet.

## 2.2.2 Betrachtete Medikation

Es wurde die im ambulanten Sektor verordnete Schmerzmittelmedikation betrachtet. Im stationären Sektor verabreichte oder im Rahmen der Selbstmedikation mit oder ohne ärztliche Empfehlung angewandte Medikamente können mit den Daten nicht abgebildet werden. Ebenso gilt das für Rezepte, die ausgestellt, aber nicht eingelöst wurden.

Die Auswertungen unterscheiden die Schmerzmittel nach Nichtopioiden und Opioiden. Zu den Nichtopioiden gehören die beiden Gruppen „Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika“ (ATC-Kode M01A) und „Andere Analgetika und Antipyretika“ (ATC-Kode N02B). Entsprechende Schmerzmittelwirkstoffe in den Kombinations-ATC-Kodes M01BA und R05XA werden in die Auswertungen einbezogen und unter den ATC-Kodes der Einzelsubstanzen angegeben. Pflanzliche (M01BP, N02BP) und homöopathische (M01BH, N02BH) Wirkstoffe wurden nicht einbezogen. Bei den Opioiden (ATC-Kode N02A) wurde (Levo-)Methadon (ATC-Kodes N02AC06/-52) nicht berücksichtigt, da die Wirkstoffe in der Regel zur Substitution bei der Suchttherapie verwendet werden.

Eine detaillierte Darstellung der Datengrundlage und Methodik findet sich im Anhang des Arzneimittelreports.

53% der Männer und  
67% der Frauen gaben  
an, im letzten Jahr  
Schmerzen gehabt  
zu haben.

## 2.2.3 Definition und Einteilung von Schmerz

Wer kennt keine Schmerzen? Umfragen unter Erwachsenen zufolge geben nur 40 Prozent (Frauen 33 Prozent, Männer 47 Prozent) an, in den letzten zwölf Monaten keine Schmerzen gehabt zu haben (Statista, 2023). Erwartungsgemäß stehen mit 69 Prozent beziehungsweise 67 Prozent Kopf- und Rückenschmerzen an erster Stelle. Häuser et al. ermittelten eine Prävalenzrate von knapp 27 Prozent für den chronischen nicht tumorbedingten Schmerz (Häuser et al., 2014). Aus unserem Alltag wissen wir, wie subjektiv das Schmerzempfinden ist.

Im April 2023 erschien eine Publikation in Nature Neuroscience, die erstmals über die Objektivierung und Messung von Schmerz berichtete. Vier Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärem neuropathischem Schmerz waren intrakranielle Elektroden in den anterioren cingulären Cortex und den orbitofrontalen Cortex implantiert worden. Die von Patientinnen und Patienten berichteten Schmerzen korrelierten mit den neuronalen

Messungen. Mit Hilfe künstlicher Intelligenz war es möglich, aus den gemessenen Signalen die empfundene Schmerzintensität vorherzusagen. Die Erregungsmuster bei chronischem Schmerz unterschieden sich dabei von denen akuter Schmerzereignisse (Shirvalkar et al., 2023).

Das Verständnis von Schmerz wächst. Nach der Begriffserklärung der Weltschmerzorganisation (IASP = International Association for the Study of Pain) ist Schmerz ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder drohenden Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird (Raja et al., 2020). Schmerzen können aber auch ohne Gewebeschädigung entstehen. Schmerzen können als brennend, stechend, bohrend oder reißend empfunden werden. Für die Einteilung der Schmerzstärken gibt es verschiedene Verfahren, zum Beispiel visuelle oder numerische Schmerzskalen. Das „Gefühlserlebnis“ Schmerz beschreibt die emotionalen Anteile des Schmerzes, der zum Beispiel als quälend, mörderisch oder erschöpfend beschrieben werden kann. Diese beiden Anteile im Erleben von Schmerz sind untrennbar miteinander verbunden.

Die IASP ergänzt folgende Grundgedanken: Schmerz ist immer eine persönliche Erfahrung, die in unterschiedlichem Ausmaß durch biologische, psychische und soziale Faktoren bestimmt wird. Schmerz kann nachteilige Effekte auf die Funktionsfähigkeit im Alltag und das psychische und soziale Wohlbefinden haben.

Schmerz beeinträchtigt die Funktionsfähigkeit im Alltag und das psychische und soziale Wohlbefinden.

Schmerz kann in den Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren), im somatosensorischen Nervensystem und im Gehirn entstehen. Bei den Nozizeptoren handelt es sich um freie Nervenendigungen, zum Beispiel in der Haut, der Muskulatur oder dem Darm, die auf verschiedene Reize reagieren. Die Nervenfasern, welche die Signale von aktivierten Schmerzrezeptoren weiterleiten, können in schnelle (A-Delta-Fasern) und langsame (C-Fasern) unterteilt werden. C-Fasern sind entwicklungsgeschichtlich älter. Das erklärt die geringe Geschwindigkeit und die schwerer abgrenzbare Schmerzlokalisierung („irgendwo am Bauch“).

Im Rückenmark werden die Nervenimpulse über den Vorderseitenstrang an das Gehirn weitergeleitet. Das Schmerzerleben entsteht erst im Gehirn, wenn in der Hirnrinde (Cor-

tex) der Schmerz „bewusst“ und im limbischen System emotional bewertet wird. Höhere Hirnzentren können über absteigende schmerzhemmende Bahnen Einfluss auf die Intensität der Schmerzwahrnehmung nehmen (Schmerzmodulation). Die Hirnareale, die am Schmerzerleben beteiligt sind, werden auch unter dem Begriff Schmerzmatrix zusammengefasst. Dies bedeutet, dass es im Gehirn kein einzelnes Schmerzzentrum gibt. Die Wahrnehmung von Schmerzen mit allen Sinnes- und Gefühlsanteilen entsteht letztlich als Antwort einer vernetzten Aktivierung verschiedener Schmerzzentren des Gehirns (Deutsche Schmerzgesellschaft [Häuser et al., 2020]).

Die IASP unterscheidet drei Schmerzarten (Raja et al., 2020).

**Nozizeptive Schmerzen:** Schmerzen, die durch einen aktuellen oder drohenden Schaden von Gewebe und Organen, die nicht dem Nervensystem angehören, und durch die Aktivierung von Schmerzrezeptoren entstehen, zum Beispiel Bauchschmerzen aufgrund einer Darmentzündung. Hierbei werden somatische (Schmerzen an Knochen, Haut oder Gelenken) von viszeralen Schmerzen (Schmerzsignale aus dem Magen, Darm et cetera) unterschieden.

**Neuropathische Schmerzen:** Schmerzen, die durch eine Verletzung oder eine Erkrankung des Nervensystems entstehen, zum Beispiel Schmerzen im Innervationsgebiet eines Nerven, der bei einer Operation durchtrennt wurde.

**Noziplastische Schmerzen:** Schmerzen, die durch eine veränderte Schmerzwahrnehmung im Gehirn bedingt sind, jedoch ohne Nachweis einer bestehenden oder potenziellen Gewebeschädigung als Ursache einer Aktivierung peripherer Nozizeptoren und ohne Hinweise auf eine Erkrankung oder Schädigung des somatosensorischen Nervensystems, zum Beispiel Bauchschmerzen trotz vollständiger Remission der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) oder Muskel- und Gelenkschmerzen in mehreren Körperregionen ohne Nachweis entzündlicher Veränderungen (Fibromyalgiesyndrom).

Es gibt nozizeptive, neuropathische und noziplastische Schmerztypen sowie Mischformen.

**Mischformen:** Rückenschmerzen können zum Beispiel durch Entzündungen eines Wirbelkörpers (noziplastischer Schmerztyp) und Kompression mit Reizung einer Nervenwurzel durch einen Bandscheibenvorfall (neuropathischer Schmerztyp) bedingt sein. Anhaltende

Bauchschmerzen bei minimal entzündlicher CED können durch nozizeptive (Darmentzündung) und nozioplastische (veränderte Schmerzverarbeitung im Gehirn) Mechanismen bedingt sein.

## 2.3 Häufigkeit, Art und Determinanten medikamentöser Schmerztherapie

Nachfolgend wird – losgelöst von anderen Komponenten der Schmerztherapie – die medikamentöse Schmerztherapie betrachtet, soweit diese anhand von Routinedaten der Krankenkasse analysiert werden kann. Über die Behandlung von Schmerzen durch Selbstmedikation liegen hier keine Informationen vor. Medikamentöse Schmerztherapie ist bei den meisten Patientinnen und Patienten mit Schmerzen nicht die Therapie erster Wahl. Im Sinne eines multimodalen Behandlungsansatzes ist sie meist in Kombination mit anderen Behandlungsmodalitäten, wie zum Beispiel Physiotherapie, anzuwenden (Arnold et al., 2009; Casser & Nagel, 2016). Dies gilt insbesondere für Opiode, deren potenter analgetischer Wirkung ein hohes Risiko von Nebenwirkungen inklusive der Entwicklung von Abhängigkeit entgegensteht. Schmerztherapie kann kurzfristig erforderlich sein, bis die Schmerzursache beispielsweise durch eine Operation beseitigt werden kann beziehungsweise die schmerzverursachende Erkrankung ausheilt. Bei chronischen schmerzhaften Erkrankungen kann eine Schmerztherapie jedoch auch langfristig oder in Intervallen erforderlich sein. Ihre evidenzbasierte Anwendung wird insbesondere bei Patientinnen und Patienten ohne onkologische Erkrankung durch Leitlinien präzise definiert (Häuser et al., 2020; Pogatzki-Zahn & Meißner, 2021).

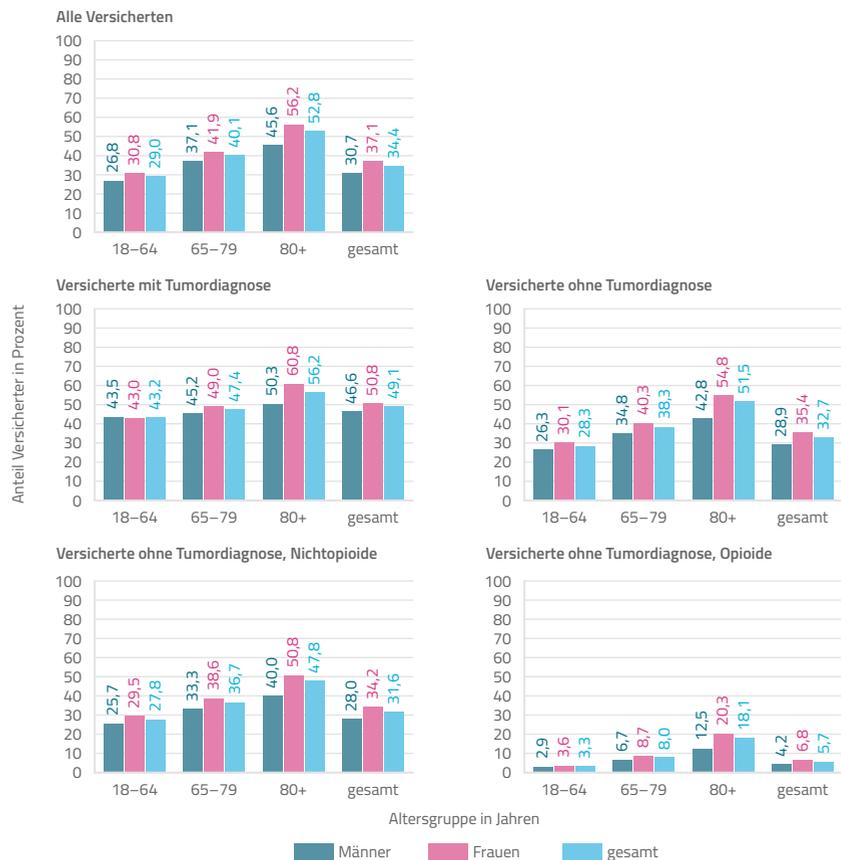
Leitlinien unterstützen die evidenzbasierte Schmerztherapie.

### 2.3.1 Überblick über die Häufigkeit medikamentöser Schmerztherapie

Untersucht wurde zunächst im Betrachtungsjahr 2021 die Häufigkeit der Verordnung von Schmerzmitteln insgesamt und für die beiden großen Schmerzmittelgruppen Nichtopioide (ATC-Kodes M01A, N02B) und Opiode (ATC-Kode N02A). Die Ergebnisse sind nach Geschlecht und den drei Altersgruppen 18 bis 64, 65 bis 79 und ab 80 Jahre differenziert. Für die Schmerzmittel insgesamt wird die Behandlungsprävalenz für alle Versicherten, für Versicherte ohne Tumordiagnose und für Versicherte mit Tumordiagnose im Betrachtungsjahr gezeigt. Alle weiteren Auswertungen beziehen sich ausschließlich auf Versicherte ohne

Tumordiagnose, da für die Behandlung des Tumorschmerzes eigene Kriterien gelten und Schmerztherapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten nicht Thema dieses Arzneimittelreports ist. Eine Übersicht über die Verordnungshäufigkeit gibt Abbildung 2.1.

**Abbildung 2.1: Anteil Versicherte ab 18 Jahre mit mindestens einer Schmerzmittelverordnung im Jahr 2021**



Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ab 18 Jahre, alle Versicherten: gesamt n = 7.585.462, Männer n = 3.181.357, Frauen = 4.404.105; Versicherte mit Tumordiagnose: gesamt n = 814.387, Männer n = 323.564, Frauen = 490.823; Versicherte ohne Tumordiagnose: gesamt n = 6.771.075, Männer n = 2.857.793, Frauen = 3.913.282

Es zeigt sich, dass im Durchschnitt jeder dritte Versicherte im Laufe des Betrachtungsjahres eine Verordnung medikamentöser Schmerztherapie erhalten hat (34,4 Prozent), bei den ab 80-Jährigen sogar jeder zweite Versicherte (52,8 Prozent). Da 89 Prozent der Versicherten keine onkologische Diagnose aufweisen, unterscheiden sich die Ergebnisse der Auswertung von Nichttumorpatientinnen und -patienten kaum von Ergebnissen der Auswertung aller Versicherten. Ärztlich verordnete medikamentöse Schmerztherapie betrifft damit einen Großteil der Versicherten. Die Häufigkeit der Verordnung von Schmerzmitteln steigt mit dem Alter an. Es fällt auf, dass Frauen in allen Altersgruppen häufiger eine Schmerzmittelverordnung erhalten als Männer. Darauf wird im Folgenden noch näher eingegangen.

Jeder 3. Versicherte und jeder 2. Versicherte ab 80 Jahren hat im Laufe des Betrachtungsjahres 2021 eine Verordnung medikamentöser Schmerztherapie erhalten.

Betrachtet man die Prävalenz der Verordnung von Schmerzmitteln bei Patientinnen und Patienten mit Tumordiagnose, zeigt sich nicht unerwartet ein höherer Anteil mit Verordnung als bei Patientinnen und Patienten ohne Tumordiagnose. 49,1 Prozent der Versicherten, also etwa jeder zweite Versicherte mit Tumordiagnose, erhielt im Laufe des Betrachtungsjahres 2021 eine Verordnung medikamentöser Schmerztherapie. Die altersabhängige Zunahme der Verordnungen und die häufigere Verordnung bei Frauen sind bei Patientinnen und Patienten mit onkologischen Diagnosen erkennbar, aber deutlich geringer ausgeprägt.

In allen weiteren Auswertungen dieses Reports werden ausschließlich Versicherte ohne Tumordiagnose betrachtet. Schmerz ist ein Symptom zahlreicher nicht-onkologischer Erkrankungen und medikamentöse Schmerztherapie eine wichtige Komponente der Arzneimitteltherapie. Der Anteil der Bevölkerung mit chronischem Nichttumorschmerz wurde für Deutschland mit 17 Prozent (Wolff et al., 2011) beziehungsweise 27 Prozent (Häuser et al., 2014) ermittelt.

Von den Versicherten ohne Tumordiagnose haben fast ein Drittel (31,6 Prozent) ein Nichtopioid-Schmerzmittel erhalten und 5,7 Prozent ein Opioid. Bei Frauen lag der Anteil mit Opioid-Schmerzmittel mit 6,8 Prozent etwas höher als bei Männern mit 4,2 Prozent. Die Altersabhängigkeit der Zunahme der Verordnungen ist bei Opioiden deutlich stärker ausgeprägt als bei Schmerzmitteln insgesamt. Während 3,3 Prozent der Versicherten bis 64 Jahre in 2021 mindestens eine Verordnung eines Opioids erhielt

8% der 65- bis 79-Jährigen und 18% der ab 80-Jährigen wurde ein Opioid verordnet.

Ab 80 Jahren erhalten  
Versicherte 5,5-mal häu-  
figer eine Verordnung  
von Opioiden als Versi-  
cherte bis zu 64 Jahren.

ten, waren es bei den 65- bis 79-Jährigen mit 8,0 Prozent bereits 2,4-mal so viele und bei den ab 80-Jährigen mit 18,1 Prozent bereits fünfeinhalbmal so viele Versicherte mit Verordnung eines Opioids.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass medikamentöse Schmerztherapie bei einem großen Teil von Patientinnen und Patienten mit onkologischen Diagnosen, wie auch bei einem großen Teil von Patientinnen und Patienten ohne Tumorerkrankung erfolgt und damit ein wichtiger und zu betrachtender Aspekt der Arzneimitteltherapie ist.

### 2.3.2 Häufigkeit medikamentöser Langzeit-Schmerztherapie

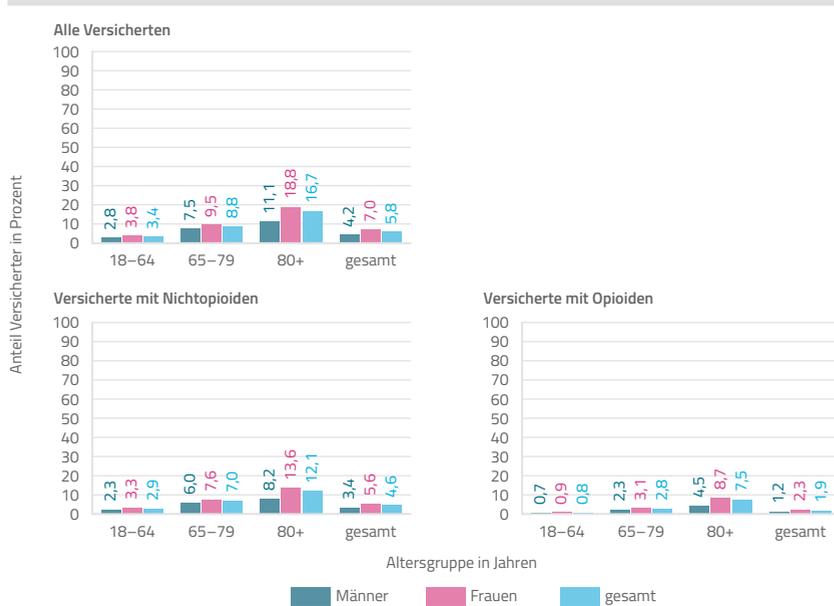
Eine einheitliche Definition der Langzeitanwendung von Schmerzmitteln fehlt. Die meisten Leitlinien sprechen ab einer Therapiedauer von mehr als drei Monaten von Langzeitanwendung. Die S3-Leitlinie LONTS (Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen) differenziert in ihrem aktuellen Update nach kurzfristiger (vier bis zwölf Wochen), mittelfristiger (13 bis 26 Wochen) und langfristiger ( $\geq 26$  Wochen) Schmerztherapie mit Opioiden (Häuser et al., 2020).

Analysiert wurde für erwachsene BARMER-Versicherte ohne onkologische Erkrankung die Behandlungsdauer mit Schmerzmitteln differenziert nach Altersgruppen und Geschlecht sowie der Behandlung mit Nichtopioiden beziehungsweise Opioiden. Als Langzeittherapie wurde eine Behandlung mit mehr als 91 Tagesdosen (defined daily dose [DDD]) über einen Zeitraum von über 91 Tagen definiert, das heißt, der Abstand zwischen Einlösung der ersten und letzten Verordnung beträgt mindestens 91 Tage.

Im Durchschnitt erhalten  
5,8% der erwachsenen  
BARMER-Versicherten  
eine medikamentöse  
Langzeitschmerz-  
therapie.

Im Durchschnitt erhalten 5,8 Prozent der erwachsenen BARMER-Versicherten eine medikamentöse Langzeitschmerztherapie. Der Anteil Versicherter mit einer Langzeitbehandlung von Schmerzmitteln steigt mit dem Alter an, bei den 65- bis 79-Jährigen hat jeder elfte und bei den ab 80-Jährigen jeder sechste Versicherte eine Langzeitschmerzmitteltherapie. Der Unterschied zwischen Männern und Frauen ist in den beiden jüngeren Altersgruppen gering. In der höchsten Altersgruppe haben Frauen deutlich häufiger eine Langzeitschmerzmitteltherapie.

Abbildung 2.2: Anteil Versicherter ab 18 Jahre mit Langzeitschmerzmittelverordnung im Jahr 2021



Jeder 11. Versicherte im Alter von 65 bis 79 Jahren und jeder 6. Versicherte ab 80 Jahren erhielt 2021 eine Langzeittherapie mit Schmerzmitteln.

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ab 18 Jahre ohne Tumordiagnose, gesamt n = 6.771.075, Männer n = 2.857.793, Frauen n = 3.913.282

Differenziert man bei der Analyse nach der Art der Schmerzmittel, zeigt sich in allen Altersgruppen, dass der größere Anteil der medikamentösen Langzeitschmerztherapie auf Nichtopioiden entfällt. Jeder achte Versicherte ab 80 Jahren erhält eine längerfristige Schmerztherapie mit Nichtopioiden und jeder 13. Patient ab 80 Jahren erhält eine längerfristige Schmerztherapie mit Opioiden.

Diese Auswertungen zeigen, dass nicht nur die kurzzeitige Verordnung von Schmerzmitteln zahlenmäßig relevant ist, auch die Langzeittherapie, bei der das Nebenwirkungsprofil und Interaktionen der Wirkstoffe noch mehr zu beachten sind, spielt für viele Patientinnen und Patienten eine wichtige Rolle und ist relevant im Behandlungsalltag.

Frauen erhalten in allen Altersgruppen häufiger nichtopioider Schmerzmittel und Opioide als Männer.

### 2.3.3 Einfluss des Geschlechts auf die Verordnung von Schmerzmitteln

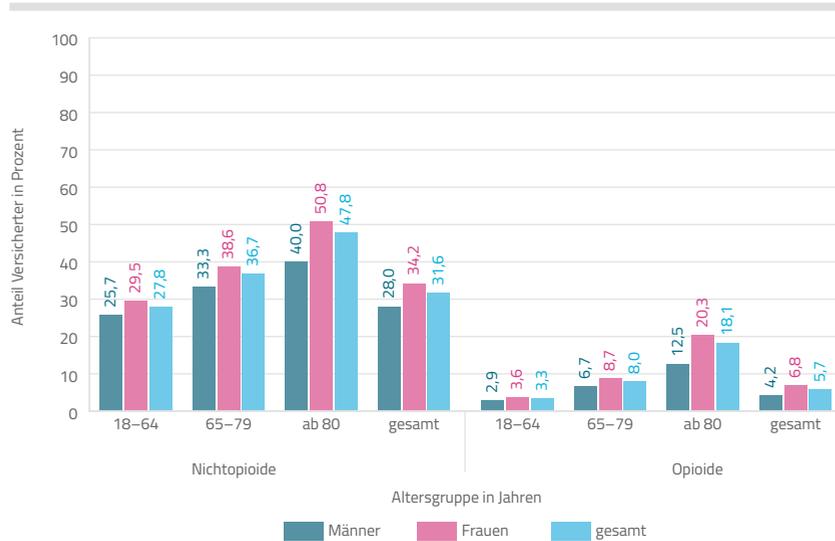
Schmerzpempfinden und Schmerzverarbeitung sind – dies ist aus zahlreichen Studien bekannt – geschlechtsspezifisch unterschiedlich (Cepeda et al., 2003; Keogh, 2022). Epidemiologische Studien zeigen, dass Frauen häufiger als Männer unter Schmerzen leiden und häufiger Schmerzmedikamente anwenden (Paller et al., 2009). Untersuchungen belegen, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wahrnehmung experimenteller Schmerzreize gibt (Osborne & Davis, 2022). Neurophysiologische Mechanismen und geschlechtsspezifische Unterschiede der Schmerzverarbeitung sowie der Einfluss geschlechtsspezifischer Hormone tragen zu diesen Unterschieden bei (Paller et al., 2009). Dies erklärt die Befunde von Studien, die zum Beispiel für urologische Erkrankungen eine höhere Schmerzbelastung für Frauen (Windgassen et al., 2022) zeigen, wie dies auch für Patientinnen mit Morbus Parkinson nachgewiesen wurde (Gao et al., 2022). Erstaunlicherweise scheinen Frauen im Rahmen der Notfallbehandlung seltener mit potenten Schmerzmitteln und häufiger mit niedriger Dosierung von Schmerzmitteln behandelt zu werden (Hayes et al., 2023). Während die Befunde zu geschlechtsspezifischer Wirkstärke von nichtopioiden Schmerzmitteln widersprüchlich sind (Paller et al., 2009), weist eine Übersicht vorhandener Studien auf eine stärkere Wirksamkeit von Opioiden bei Frauen im Vergleich zu Männern hin (Gordon et al., 1995).

80-jährige und ältere Frauen erhalten 1,6-mal so häufig eine Verordnung eines Opioids wie gleichaltrige Männer.

Auch die Analysen bei BARMER-Versicherten zeigen, dass Frauen in allen Altersgruppen häufiger nichtopioider Schmerzmittel und Opioide erhalten als Männer. Besonders ausgeprägt ist dieser Unterschied bei der Verordnung von Opioiden bei den zumindest 80-jährigen Versicherten. Hier erhalten 20,3 Prozent der Frauen, aber nur 12,5 Prozent der Männer zumindest eine Verordnung eines Opioids im Betrachtungsjahr. Inwieweit unterschiedliches Schmerzempfinden oder unterschiedliche Häufigkeit schmerzenbedingender Erkrankungen hier ursächlich sind, ist durch die Analysen nicht zu klären.

Auch wenn die Ursachen beobachteter geschlechtsspezifischer Unterschiede durch die Analysen nicht geklärt werden können, unterstreichen die Ergebnisse doch die Notwendigkeit, geschlechtsspezifische Unterschiede von Schmerzempfinden und Wirksamkeit von Schmerztherapien zu berücksichtigen.

Abbildung 2.3: Versicherte mit mindestens einer Schmerzmittelverordnung nach Alter und Geschlecht



Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ab 18 Jahre ohne Tumordiagnose, gesamt n = 6.771.075, Männer n = 2.857.793, Frauen n = 3.913.282

### 2.3.4 Verordnete Tagesdosen pro exponierter Patientin / pro exponiertem Patient

Die durchschnittliche Anzahl verordneter Tagesdosen von Schmerzmitteln pro Patientin/ Patient gibt einen Hinweis darauf, wie häufig Schmerztherapie nicht nur akut, sondern über einen längeren Zeitraum erfolgte. Es wurde für alle Schmerzmittel sowie für Nicht-opioid (NSAR und andere Analgetika) und Opioid untersucht, wie viele Tagesdosen (DDD) Versicherte ohne Tumordiagnose mit Schmerzmitteltherapie im Jahr 2021 (Apothekenabgabedatum) auf Rezept erhielten.

Die Analysen zeigen, dass die Anzahl verordneter Tagesdosen mit zunehmendem Lebensalter deutlich steigt. Die verordneten Tagesdosen bei über 80-Jährigen liegen um 81 Prozent über den verordneten Tagesdosen bei Patientinnen und Patienten bis 65 Jahren. Frauen bekommen in allen Altersgruppen mehr Tagesdosen verordnet als gleichaltrige Männer. Der Unterschied beträgt insgesamt rund 20 Prozent.

Die verordneten Tagesdosen bei über 80-Jährigen liegen um 81 % über den verordneten Tagesdosen bei Patientinnen bis 65 Jahren.

**Tabelle 2.1: Mittlere Anzahl Tagesdosen (DDD) Schmerzmittel auf Rezept verordnet im Jahr 2021**

Altersgruppe in Jahren	mittlere Anzahl verordneter Tagesdosen (DDD)		
	gesamt	Männer	Frauen
18–64	58,3	54,3	61,1
65–79	88,3	84,8	90,1
80+	110,9	91,9	116,6
gesamt	73,5	64,3	78,9

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose 18 Jahre und älter mit Schmerzmittelverordnung in 2021, gesamt n = 2.248.597, Männer n = 830.976, Frauen n = 1.417.621

Nachfolgend werden Nichtopioide und opioidhaltige Schmerzmittel getrennt betrachtet. Die erste Tabelle zeigt die altersabhängige Häufigkeit der Verordnung von NSAR.

**Tabelle 2.2: Mittlere Anzahl Tagesdosen (DDD) nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika (NSAR) (ATC-Kode M01A) auf Rezept verordnet im Jahr 2021**

Altersgruppe in Jahren	mittlere Anzahl verordneter Tagesdosen (DDD)		
	gesamt	Männer	Frauen
18–64	49,1	45,4	52,0
65–79	72,1	69,6	73,5
80+	80,2	71,6	83,1
gesamt	57,2	51,6	60,9

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose 18 Jahre und älter mit Schmerzmittelverordnung der ATC-Kode-Gruppe M01A in 2021, gesamt n = 1.565.434, Männer n = 618.631, Frauen n = 946.803

Die folgende Tabelle zeigt die altersabhängige Verordnung von Wirkstoffen des ATC-Kodes N02B „Andere Analgetika und Antipyretika“. Dazu gehören überwiegend Verordnungen von Metamizol, aber auch von Paracetamol, Acetylsalicylsäure (ASS) in der Verwendung als Schmerzmittel, Cannabinoiden und in geringem Umfang Ziconotid und (Propy-)Phenazon.

**Tabelle 2.3: Mittlere Anzahl Tagesdosen (DDD) „Andere Analgetika und Antipyretika“ (ATC-Kode N02B) auf Rezept verordnet im Jahr 2021**

Altersgruppe in Jahren	mittlere Anzahl verordneter Tagesdosen (DDD)		
	gesamt	Männer	Frauen
18–64	16,7	16,1	17,0
65–79	29,9	29,3	30,1
80+	49,4	41,3	51,7
gesamt	28,1	23,5	30,4

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose 18 Jahre und älter mit Schmerzmittelverordnung der ATC-Kode-Gruppe N02B in 2021, gesamt n = 993.652, Männer n = 322.846, Frauen n = 670.806

Die dritte Tabelle zeigt die Verordnung von Opioiden, differenziert nach Altersgruppen und Geschlecht.

**Tabelle 2.4: Mittlere Anzahl Tagesdosen (DDD) Opioide (ATC-Kode N02A) auf Rezept verordnet im Jahr 2021**

Altersgruppe in Jahren	mittlere Anzahl verordneter Tagesdosen (DDD)		
	gesamt	Männer	Frauen
18–64	100,1	103,9	97,4
65–79	120,6	125,3	118,5
80+	121,5	110,8	124,1
gesamt	112,6	111,1	113,4

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose 18 Jahre und älter mit Schmerzmittelverordnung der ATC-Kode-Gruppe N02A in 2021, gesamt n = 388.095, Männer n = 121.310, Frauen n = 266.785

Die Trends sind ähnlich, aber nicht identisch. Bei den mindestens 80-Jährigen erhalten bei allen Nichtopioid-Schmerzmitteln Frauen mehr Tagesdosen pro Person verordnet. Bei den NSAR trifft dies für die jüngeren Altersgruppen ebenso zu, während bei Opioiden Männer hier geringfügig mehr Tagesdosen erhalten. Bei Metamizol und anderen Schmerzmitteln der ATC-Gruppe N02B gibt es in diesen Altersgruppen keine Geschlechtsunterschiede. Mit steigendem Alter nehmen die Verordnungen pro exponierter Patientin beziehungsweise exponiertem Patient in allen drei ATC-Gruppen zu. Bei Metamizol und anderen Nicht-NSAR-Schmerzmitteln der ATC-Gruppe N02B setzt sich dieser Trend auch bei den über 80-Jährigen fort, während bei den Opioiden und bei NSAR in der höchsten

Altersgruppe nur noch ein (sehr) geringer Anstieg der verordneten Tagesdosen zu erkennen ist. Hier könnte die bei älteren Patientinnen und Patienten häufiger vorhandene Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz als Kontraindikation für den Einsatz von NSAR eine Rolle spielen. Die Verschlechterung der Nierenfunktion durch die NSAR kann bis zur Verursachung eines akuten Nierenversagens führen. Opioide sind nicht mit dem Risiko der Verschlechterung der Nierenfunktion verbunden, so dass die bei älteren Patientinnen und Patienten häufiger bestehende Niereninsuffizienz den längerfristigen Einsatz von Opioiden nicht beeinträchtigt.

## 2.4 Medikamentöse Schmerztherapie mit Nichtopioiden

Allen nichtopioiden  
Schmerzmitteln ist  
gemeinsam, dass sie die  
Synthese von Prosta-  
glandinen hemmen.

Nichtopioiden Schmerzmitteln gehören zu den am meisten verordneten und zum Teil auch ohne Rezept erhältlichen Arzneimitteln weltweit. Verschiedene Einteilungen, zum Beispiel nach chemischen Eigenschaften oder nach dem Vorhandensein beziehungsweise Fehlen zusätzlich antipyretischer Wirkungen, sind gebräuchlich. Nichtopioiden Schmerzmitteln aus der Gruppe der sauren, antiphlogistisch und antipyretisch wirksamen Analgetika werden auch als „nichtsteroidale Antirheumatika“ (NSAR) bezeichnet. Allen nichtopioiden Schmerzmitteln mit Ausnahme von Flupirtin, das 2018 vom Markt genommen wurde, ist gemeinsam, dass sie über die Hemmung von Cyclooxygenasen die Synthese von Prostaglandinen hemmen. Prostaglandine sind wichtige Mediatoren bei Entzündungsprozessen und Schmerzen. Sie haben auch wichtige physiologische Funktionen, zum Beispiel bei der Zytrotektion gastrointestinaler Schleimhaut, der Aufrechterhaltung adäquater Durchblutung und Funktion der Nieren und der Regulation der Thrombozytenfunktion und damit der Blutgerinnung. Diese Hemmung der Prostaglandinsynthese ist für die gefährlichsten Nebenwirkungen verantwortlich: die Begünstigung der Entstehung von Geschwüren und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt, der Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen und der Begünstigung von Blutungen durch die Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion. Im Gegensatz zu Opioiden weisen diese Arzneimittel aber kein Abhängigkeitspotenzial auf.

Die Entdeckung von zwei verschiedenen an der Bildung von Prostaglandinen beteiligten Cyclooxygenasen – bezeichnet als COX-1 und COX-2 – führte zur Entwicklung von selektiven COX-Hemmern, insbesondere da COX-1 ubiquitär und COX-2 vor allem im Rahmen

von Entzündungsprozessen bedeutsam ist. Die nachfolgend untersuchten Arzneimittel unterscheiden sich daher graduell in ihren Wirkungen, aber auch in ihrem Nebenwirkungsprofil. Für ihre Anwendung bedeutet das, dass die Auswahl differenziert und patientenindividuell erfolgen muss.

### 2.4.1 Prävalenz der Verordnung von Nichtopioiden in der Schmerztherapie

Untersucht wurde die Verordnung nichtopioider Schmerzmittel bei Versicherten der BARMER ohne Tumordiagnose und mit einem Lebensalter ab 18 Jahre. Die Analyse zeigt, dass jeder dritte dieser Versicherten innerhalb eines Jahres (2021) mindestens eine Verordnung eines nichtopioiden Schmerzmittels erhalten hat (31,6 Prozent). Die Verordnungshäufigkeit ist deutlich altersabhängig. Bei den Versicherten von 18 bis 64 Jahren war jeder Vierte, bei den Versicherten ab 80 Jahren jeder Zweite exponiert. Frauen haben in allen Altersgruppen 10 bis 20 Prozent häufiger Verordnungen nichtopioider Schmerzmittel erhalten.

Jeder 3. erwachsene Versicherte hat 2021 mindestens eine Verordnung eines nichtopioiden Schmerzmittels erhalten.

**Abbildung 2.4: Anteil Versicherte ab 18 Jahre mit mindestens einer Verordnung eines Nichtopioids im Jahr 2021**



Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ab 18 Jahre ohne Tumordiagnose, gesamt n = 6.771.075, Männer n = 2.857.793, Frauen n = 3.913.282

Die am häufigsten  
verordneten Nicht-  
opioid-Wirkstoffe  
sind Ibuprofen und  
Metamizol.

### 2.4.2 Am häufigsten verordnete Nichtopioid-Schmerzmittel

Die mit Abstand am häufigsten verordneten Nichtopioid-Wirkstoffe sind Ibuprofen und Metamizol. 16,7 Prozent der Versicherten haben innerhalb von zwölf Monaten eine Verordnung von Ibuprofen und 14,2 Prozent der Versicherten eine Verordnung von Metamizol erhalten. Metamizol wurde damit dreimal mehr Patientinnen und Patienten verordnet als das auf Rang 3 folgende Diclofenac. Bis zum Rang 5 der Verordnungsliste wurden alle Arzneimittel mehr als einem Prozent der Versicherten verordnet. Die Anzahl exponierter Versicherter unterscheidet sich zwischen Rang 1 und Rang 5 allerdings um den Faktor 12.

**Ibuprofen** ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum, das in Dosisstärken bis 400 mg nicht rezeptpflichtig ist. Die tatsächliche Anzahl Ibuprofen-exponierter Versicherter ist daher aus den Abrechnungsdaten nicht zu ermitteln. Eine Fall-Kontroll-Studie hat 1994 gezeigt, dass Ibuprofen das Risiko von Magengeschwüren zwar verdoppelt, aber es bei anderen NSAR noch höher liegt. Diclofenac ist mit dem vierfachen, Indometacin mit dem elffachen und Piroxicam mit dem 14-fachen Risiko für Magengeschwüre verbunden (Langman et al., 1994).

**Metamizol** ist ein zu den Pyrazolonen zählendes Analgetikum und Antipyretikum, das als einziges Nichtopioid-Analgetikum zudem spasmolytische Wirkungen aufweist. Im Gegensatz zu NSAR, wie zum Beispiel Diclofenac oder Ibuprofen, werden gastrointestinale Nebenwirkungen sehr selten beobachtet. Auch bei Herzinsuffizienz kann Metamizol eingesetzt werden. Problematisch sind seltene Nebenwirkungen wie Agranulozytose (Andrade et al., 2016; Hoffmann et al., 2020; Stammschulte et al., 2015) und Leberschädigung (Weber et al., 2021).

**Diclofenac, Etoricoxib und Naproxen** sind nichtsteroidale Antirheumatika, welche ihre analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung vor allem über die Hemmung der Prostaglandinsynthese ausüben. Während Diclofenac COX-1- und COX-2-Rezeptoren gleichermaßen hemmt, wirkt Etoricoxib vor allem über Hemmung der COX-2-Rezeptoren.

**Tabelle 2.5: Die häufigsten bei Erwachsenen verordneten Nichtopioid-Schmerzmittel im Jahr 2021**

ATC-Kode	Wirkstoff*	Anteil Versicherter mit mindestens einer Verordnung in 2021 in Prozent		
		gesamt	Männer	Frauen
M01AE01	Ibuprofen	16,7	15,8	17,3
N02BB02	Metamizol	14,2	10,8	16,6
M01AB05	Diclofenac	4,8	4,7	4,8
M01AH05	Etoricoxib	2,5	2,0	2,8
M01AE02	Naproxen	1,2	0,9	1,4
N02BE01	Paracetamol	0,6	0,5	0,8
M01AH01	Celecoxib	0,6	0,4	0,7
N02BA01	Acetylsalicylsäure	0,3	0,3	0,2
M01AE17	Dexketoprofen	0,1	0,1	0,2
M01AC06	Meloxicam	0,1	0,1	0,2

\*Wirkstoffe, die mindestens ein Promille der Versicherten in 2021 verordnet bekamen.

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre, gesamt n = 6.771.075, Männer n = 2.857.793, Frauen n = 3.913.282

Für die Top-3-Wirkstoffe der Rangliste exponierter Versicherter, Ibuprofen, Metamizol und Diclofenac, wird die Verordnungshäufigkeit nach Alter beschrieben.

Für Ibuprofen, das am häufigsten verordnete NSAR, zeigt sich bis zum Alter von 79 Jahren keine Altersabhängigkeit bei der Behandlungsprävalenz. Bei Versicherten ab 80 Jahren wird Ibuprofen um etwa 25 Prozent seltener verordnet. Bei Diclofenac ist – auf niedrigerem absoluten Niveau – ein Abfall um 15 Prozent bei den ab 80-Jährigen festzustellen, nachdem die Verordnungshäufigkeit von den unter 64-Jährigen zu den 65 bis 79-Jährigen zugenommen hatte.

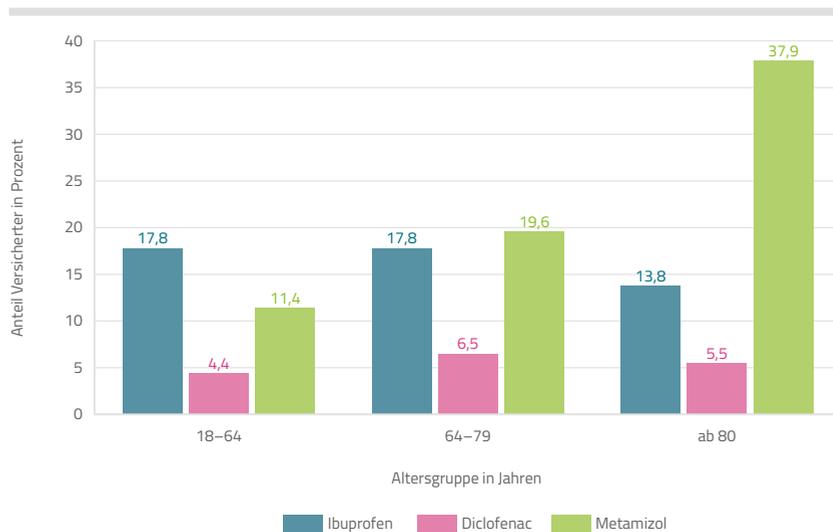
Bei Versicherten ab 80 Jahren wird Ibuprofen um etwa 25 % seltener verordnet.

Die Altersabhängigkeit der Verordnung von Metamizol ist deutlich größer als bei den NSAR Ibuprofen und Diclofenac. Die Anzahl exponierter Versicherter verdoppelt sich fast von Altersgruppe zu Altersgruppe. 64- bis 79-jährige Versicherte erhalten 1,7-mal so häufig Metamizol wie Versicherte von 18 bis 64 Jahren. Versicherte ab 80 Jahren erhalten 1,9-mal so häufig eine Verordnung von Metamizol wie 64- bis 79-Jährige.

Versicherte ab 80 Jahren erhalten 1,9-mal so häufig eine Verordnung von Metamizol wie 64- bis 79-Jährige.

Fast 4 von 10 Versicherten ab 80 Jahren erhielten im Betrachtungsjahr 2021 mindestens eine Verordnung von Metamizol.

Abbildung 2.5: Altersabhängigkeit der Prävalenz der Verordnung von Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol



Quelle: BARMER-Daten 2020-2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre, gesamt n = 6.771.075, Männer n = 2.857.793, Frauen n = 3.913.282

### 2.4.3 Langzeittherapie mit Nichtopioid-Schmerzmitteln

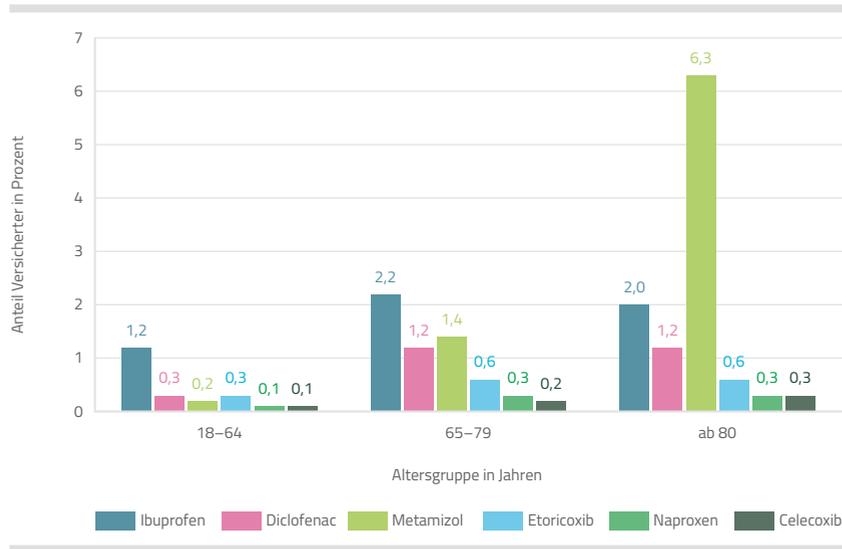
Analysiert wurde auch, welche Nichtopioid-Schmerzmittel über einen längeren Zeitraum verordnet worden sind. Unter Langzeittherapie wurde für die nachfolgenden Analysen ein Behandlungszeitraum von mehr als 91 Tagen bei Verordnung von über 91 Tagesdosen definiert.

Ibuprofen, Metamizol und Diclofenac sind auch bei Betrachtung der Langzeittherapie die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe.

Ibuprofen, Metamizol und Diclofenac sind auch bei Betrachtung der Langzeittherapie die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe. Für alle betrachteten Wirkstoffe nimmt der Anteil der Versicherten mit einer Langzeittherapie mit dem Alter zu, wobei der größte Anstieg überwiegend von der jüngsten zur mittleren Altersgruppe erfolgt. Bei Metamizol setzt sich der Anstieg jedoch fort und der Einsatz vervierneinhalbfacht sich bei den ab 80-Jährigen im Vergleich zu den 65- bis 79-Jährigen und ist rund 32-mal höher als bei den unter

65-Jährigen. Dies bestätigt die Ergebnisse früherer Untersuchungen aus Deutschland, die ebenfalls eine deutliche Steigerung der Verordnung von Metamizol mit steigendem Alter beschreiben (Hoffmann et al., 2015).

**Abbildung 2.6: Langzeittherapie mit Nichtopioid-Schmerzmitteln nach Wirkstoffen: Anteil behandelter Versicherter an allen Versicherten**



Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre, gesamt n = 6.771.075, Männer n = 2.857.793, Frauen n = 3.913.282

Betrachtet man den Anteil der in Langzeittherapie behandelten an mit dem jeweiligen Wirkstoff behandelten Versicherten, zeigt sich, dass dieser bei Metamizol mit 7,7 Prozent am niedrigsten ist. Auch Ibuprofen wird eher über kurze Zeit verordnet. Diclofenac, Naproxen und die Coxibe werden dagegen bei 12 bis 20 Prozent der Behandelten langfristig verordnet (siehe Tabelle 2.6). Erst in der Altersgruppe ab 80 Jahre steigt der Anteil der Versicherten mit Langzeittherapie von Metamizol deutlich. Hier bekommt fast jeder fünfte Behandelte eine Langzeitbehandlung (18,2 Prozent).

Metamizol wird bei jedem 5. ab 80-Jährigen als Langzeittherapie verordnet.

Tabelle 2.6: Die häufigsten bei Erwachsenen verordneten Nichtopioid-Schmerzmittel in Langzeittherapie im Jahr 2021

ATC-Kode	Wirkstoff*	Anteil Versicherter mit Langzeitverordnung des Wirkstoffs in 2021 in Prozent					
		an allen Versicherten			an Versicherten mit Verordnung dieses Wirkstoffs		
		gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
M01AE01	Ibuprofen	1,5	1,2	1,7	8,9	7,6	9,8
N02BB02	Metamizol	1,1	0,6	1,5	7,7	5,6	8,8
M01AB05	Diclofenac	0,6	0,5	0,6	12,0	10,7	12,9
M01AH05	Etoricoxib	0,4	0,3	0,4	14,1	12,6	14,9
M01AE02	Naproxen	0,2	0,1	0,2	13,3	11,9	14,0
M01AH01	Celecoxib	0,1	0,1	0,2	20,2	16,9	21,5

\*Wirkstoffe, die mindestens ein Promille der Versicherten in 2021 verordnet bekamen.

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre, gesamt n = 6.771.075, Männer n = 2.857.793, Frauen n = 3.913.282

## 2.4.4 Arzneimitteltherapiesicherheit bei nichtopioider Schmerztherapie

### 2.4.4.1 Generelle Risiken der Anwendung von NSAR

Gastrointestinale Nebenwirkungen der NSAR sind lange bekannt und ein relevantes Risiko insbesondere für ältere Patientinnen und Patienten (Bradley, 2020; Scheiman, 2016). Mit der Entwicklung COX-2-selektiver NSAR war die Hoffnung verbunden, diese vor allem COX-1-vermittelten Nebenwirkungen zu vermindern, bei Beibehaltung der therapeutischen Wirksamkeit. Die APPROVe-Studie zu Rofecoxib (Vioxx®) fand dann überraschend eine doppelt so hohe Rate an Schlaganfällen und Herzinfarkten für die COX-2-selektive Substanz und führte zur Marktrücknahme des Arzneimittels (Baron et al., 2008).

Alle NSAR sind mit einem unterschiedlich stark ausgeprägten kardiovaskulären Risiko assoziiert.

Weitergehende Studien zeigten dann, dass nicht nur COX-2-selektive, sondern alle NSAR mit einem unterschiedlich stark ausgeprägten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, das sich vor allem in den ersten 30 Behandlungstagen manifestiert (Bally et al., 2017). Auch wenn das Risiko numerisch gering ist, muss es aufgrund des großen patientenrelevanten Schadens sehr ernst genommen werden. Eine vergleichende Untersuchung fand das geringste kardiovaskuläre Risiko für Ibuprofen und Naproxen (Barcella et al., 2019). Insofern ist die Bevorzugung von Ibuprofen bei der Verordnung erklärbar und sinnvoll, die

Verordnung von Diclofenac aufgrund berichteter kardiovaskulärer Risiken und eines dies betonenden Rote-Hand-Briefes eher nicht (Scholle et al., 2019).

#### 2.4.4.2 NSAR bei Niereninsuffizienz

Nichtsteroidale Antirheumatika wie Ibuprofen oder Diclofenac verschlechtern über die Hemmung der prostaglandinabhängigen Nierendurchblutung die Nierenfunktion. Ihr Einsatz ist daher bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion mit einem deutlich erhöhten Risiko für das Auslösen eines akuten Nierenversagens verbunden. Untersucht wurde deshalb die Häufigkeit der Verordnung von NSAR bei Versicherten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Eine Einschränkung der Nierenfunktion erkennt und berechnet der Arzt anhand des Kreatininwerts im Serum. Da Laborbefunde nicht Bestandteil der Kassendaten sind, können Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht sicher erkannt werden. Nur der Teil der Patienten, bei denen die Funktionseinschränkung der Nieren chronisch und als Diagnose kodiert ist, kann identifiziert werden. Der ICD-10-Kode N18.3 bezeichnet eine chronische Nierenkrankheit mit GFR von 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche; N18.4 wird bei GFR von 15–30 ml/min kodiert.

**Tabelle 2.7: Versicherte ohne onkologische Diagnose mit diagnostizierter Niereninsuffizienz im Jahr 2021**

Geschlecht	Anteil Versicherter mit diagnostizierter Niereninsuffizienz (ICD-Kode N18.3, N18.4) im Jahr 2021 nach Altersgruppen			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	3,9	0,8	8,9	25,6
Frauen	4,9	0,7	6,8	23,6
gesamt	4,5	0,7	7,6	24,2

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre, gesamt n = 6.771.075, Männer n = 2.857.793, Frauen n = 3.913.282

Zunächst wurde betrachtet, wie häufig überhaupt – unabhängig von verordneten Arzneimitteln – eine Niereninsuffizienz in den verschiedenen Altersgruppen besteht. Hierbei zeigt sich die deutliche Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Alter. Während 7 pro 1.000 Versicherte

Jeder 4. ab 80-Jährige hat eine dokumentierte Niereninsuffizienz.

bis zum Alter von 64 Jahren eine Niereninsuffizienz (als Diagnose) aufweisen, sind es zwischen 65 und 79 Jahren bereits 8 von 100 und ab 80 Jahren jeder Vierte (siehe Tabelle 2.7).

Im nächsten Schritt wurde betrachtet, welcher Anteil von Patientinnen und Patienten mit NSAR-Verordnung in den verschiedenen Altersgruppen eine dokumentierte Niereninsuffizienz hat. Es fällt auf, dass in allen Altersgruppen, aber am stärksten bei den ab 80-jährigen Versicherten, der Anteil von Versicherten mit Niereninsuffizienz bei Versicherten mit NSAR-Verordnung geringer ist als bei Versicherten insgesamt. Das zeigt, dass verordnende Ärztinnen und Ärzte sehr wohl das Risiko eines akuten Nierenversagens durch NSAR ernst nehmen und bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion NSAR zurückhaltender verordnen. Während ab 80-Jährige in 24,2 Prozent eine Niereninsuffizienz aufweisen, sind es nur 11,9 Prozent der ab 80-Jährigen mit NSAR-Verordnung. Das darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass absolut betrachtet der Anteil von Patienten mit risikobehafteter Kombination von NSAR plus Niereninsuffizienz bei über 80-Jährigen im Vergleich zu den unter 65-Jährigen verdreißigfach ist. Auch im Vergleich mit den 65- bis 79-Jährigen haben über 80-Jährige ein dreifach erhöhtes Risiko, bei NSAR-Verordnung auch eine Niereninsuffizienz zu haben.

Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit NSAR plus Niereninsuffizienz ist bei über 80-Jährigen im Vergleich zu den unter 65-Jährigen 30-mal höher.

**Tabelle 2.8: Anteil Versicherter mit diagnostizierter Niereninsuffizienz an Versicherten mit NSAR-Verordnung im Jahr 2021**

Geschlecht	Anteil Versicherter mit diagnostizierter Niereninsuffizienz an Versicherten mit Verordnung von NSAR nach Altersgruppen			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	2,1	0,5	4,8	13,6
Frauen	2,5	0,4	3,7	11,4
gesamt	2,4	0,4	4,1	11,9

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit NSAR-Verordnung in 2021, gesamt n = 1.565.434, Männer n = 618.631, Frauen n = 946.803

Besonders kritisch ist diese Kombination natürlich bei längerfristiger Behandlung mit NSAR. Hier ist das Risiko höher, dass durch interkurrente Erkrankungen, wie zum Beispiel eine banale Gastroenteritis, ein zusätzlicher Trigger für ein akutes Nierenversagen hinzukommt. Daher wurde die Analyse, beschränkt auf Versicherte mit langfristiger NSAR-Therapie, wiederholt.

**Tabelle 2.9: Anteil Versicherter mit diagnostizierter Niereninsuffizienz an Versicherten mit Langzeit-NSAR-Therapie im Jahr 2021**

Geschlecht	Anteil Versicherter mit diagnostizierter Niereninsuffizienz an Versicherten mit Langzeittherapie von NSAR nach Altersgruppen			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	3,2	0,9	4,8	11,7
Frauen	3,7	0,8	4,2	10,5
gesamt	3,5	0,8	4,4	10,8

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Langzeit-NSAR-Therapie in 2021, gesamt n = 212.598, Männer n = 70.846, Frauen n = 141.752

Die Ergebnisse zeigen, dass es hier keine relevanten Unterschiede zur Kurzzeitbehandlung von NSAR gibt. Ärzte differenzieren offensichtlich bei der Verordnung von NSAR bei Niereninsuffizienz nicht zwischen kurz- und langfristiger Therapie.

#### 2.4.4.3 NSAR bei Herzinsuffizienz

Die kardiovaskulären Risiken COX-2-selektiver, aber auch nichtselektiver nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) sind durch zahlreiche Studien belegt (Schjerning Olsen et al., 2014). Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz besteht aufgrund der NSAR bedingten Flüssigkeitsretention ein erhöhtes Risiko der Verschlechterung der Symptomatik mit Notwendigkeit stationärer Krankenhausbehandlung. Leitlinien raten daher von dem Einsatz von NSAR bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz ab. Eine Registerstudie aus Dänemark zeigt, dass dennoch jede dritte Patientin beziehungsweise jeder dritte Patient mit Herzinsuffizienz NSAR-Verordnungen erhielt und alle NSAR, insbesondere aber Diclofenac (OR 1,97, KI 1,64–2,34;  $p < 0,001$ ) das Risiko stationärer Krankenhausbehandlung signifikant erhöhen (Gislason et al., 2009). Die Risikoerhöhung ist dosisabhängig und setzt bereits bei kurzfristiger Therapie ein. Auch die Mortalität wird signifikant erhöht, am stärksten durch Diclofenac ( $> 100$  mg/d: OR 14,69, KI 10,9–19,7,  $p < 0,001$ ), aber auch durch Ibuprofen in höherer Dosis ( $> 1200$  mg/d: OR 6,43, KI 5,26–7,86;  $p < 001$ ). NSAR sollten daher nur mit äußerster Zurückhaltung bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz eingesetzt werden (Page & Henry, 2000). Wenn der Einsatz unvermeidbar ist, sollte ein NSAR mit geringem Risiko in möglichst geringer Dosis und möglichst kurz eingesetzt werden. Dass NSAR auch ohne Rezept

Jeder 9. Versicherte mit (Langzeit-)NSAR-Verordnung ab 80 Jahren hat eine dokumentierte Niereninsuffizienz.

NSAR erhöhen bei Herzinsuffizienz das Risiko von Hospitalisierung und Tod.

erhältlich sind, ist vor dem Hintergrund dieser Risiken für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz problematisch.

Zur Interpretation der nachfolgenden Analysen ist es wichtig zu wissen, wie häufig eine Herzinsuffizienz (ICD-Kode I50) als kodierte Diagnose bei den Versicherten – unabhängig von jeder Arzneimitteltherapie – vorliegt. Da die Kodierung von Herzinsuffizienz nicht immer präzise die Ausprägung der Erkrankung wiedergibt, wurden alle I50-Diagnosen berücksichtigt. Dies kann durch Mitberücksichtigung asymptomatischer Fälle zu einer Überschätzung des Risikos beziehungsweise der Häufigkeit durch Kombinationsbehandlung relevant gefährdeter Versicherter führen.

Mehr als jeder 3. ab  
80-Jährige hat eine  
Herzinsuffizienz.

Der Anteil von Versicherten mit Herzinsuffizienz steigt von 2,3 Prozent bei 18- bis 64-Jährigen auf 15,0 Prozent bei 65- bis 79-Jährigen und auf 36,6 Prozent bei ab 80-Jährigen. Mehr als jeder dritte ab 80-Jährige hat damit eine Herzinsuffizienz.

**Tabelle 2.10: Versicherte ohne onkologische Diagnose mit diagnostizierter Herzinsuffizienz im Jahr 2021**

Geschlecht	Anteil Versicherter mit diagnostizierter Herzinsuffizienz (ICD-Kode I50) im Jahr 2021 nach Altersgruppen in Prozent			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	7,9	2,8	18,5	38,2
Frauen	8,6	1,8	13,0	36,1
gesamt	8,3	2,3	15,0	36,6

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre, gesamt n = 6.771.075, Männer n = 2.857.793, Frauen n = 3.913.282

Jeder 5. Versicherte mit  
NSAR-Verordnung ab  
80 Jahren hat eine  
dokumentierte Herz-  
insuffizienz.

Es wurde nun untersucht, wie häufig bei Patientinnen und Patienten mit NSAR-Verordnung in 2021 eine Herzinsuffizienz (ICD-10-Kode I50) dokumentiert war. Wie bereits bei Versicherten mit Niereninsuffizienz beschrieben, führt auch die Herzinsuffizienz zur Zurückhaltung der hier relativ kontraindizierten NSAR. Vergleicht man die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei allen Versicherten mit der bei Versicherten mit NSAR-Verordnung (2,3 Prozent vs. 1,6 Prozent bei 18- bis 64-Jährigen; 15 Prozent vs. 8,7 Prozent bei 65-

bis 79-Jährigen und 36,6 Prozent vs. 20,8 Prozent bei Versicherten ab 80 Jahren), wird das Ausmaß des Einflusses der Diagnose Herzinsuffizienz auf die Verordnung von NSAR deutlich. Trotzdem – absolut betrachtet – hat fast jeder zehnte Versicherte zwischen 65 und 79 Jahren und jeder fünfte Versicherte mit NSAR-Verordnung ab 80 Jahren auch eine dokumentierte Herzinsuffizienz und ist damit einem relevanten vermeidbaren Risiko ausgesetzt.

**Tabelle 2.11: Anteil Versicherter mit diagnostizierter Herzinsuffizienz an Versicherten mit NSAR-Verordnung im Jahr 2021**

Geschlecht	Anteil Versicherter mit diagnostizierter Herzinsuffizienz an Versicherten mit Verordnung von NSAR nach Altersgruppen in Prozent			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	5,0	2,0	11,0	23,0
Frauen	5,1	1,3	7,6	20,1
gesamt	5,0	1,6	8,7	20,8

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit NSAR-Verordnung in 2021, gesamt n = 1.565.434, Männer n = 618.631, Frauen n = 946.803

#### 2.4.4.4 Verordnung von NSAR plus ACE-Inhibitor und Diuretikum

Die Dreifachkombination von Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-blockierenden Arzneimitteln, NSAR und Diuretika, englisch „Triple Whammy“, geht mit einem hohen Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens einher (number needed to harm [NNH] 1:158) (Dreischulte et al., 2015a). Besonders gefährdet sind Patientinnen und Patienten jenseits des 75. Lebensjahres sowie solche mit vorbestehender chronischer Nierenerkrankung. Das Risiko für eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion ist am höchsten innerhalb der ersten 30 Tage nach Beginn der Kombinationstherapie (Lapi et al., 2013).

In der S2K-Leitlinie „Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität“ wird daher ausgeführt (Empfehlung III-7): „Die Dreifachkombination von ACE-Hemmern, Diuretika und NSAR („Triple Whammy“) soll wegen des Risikos für ein akutes Nierenversagen nicht eingesetzt werden“ (Grandt & Gamstätter, 2023).

Fast jeder 3. ab 80-jährige und fast jeder 4. 65- bis 79-jährige Versicherte mit Verordnung eines NSAR erhält einen „Triple Whammy“.

Die Analysen zeigen, dass fast jeder dritte ab 80-jährige (48.587 Versicherte) und fast jeder vierte 65- bis 79-jährige Versicherte (80.237 Versicherte) mit Verordnung eines NSAR einen „Triple Whammy“ erhält. Selbst bei vorbestehender Niereninsuffizienz wird diese Kombination jedem neunzehnten ab 80-jährigen (8.308 Versicherte) und jedem sechshundfünfzigsten 65- bis 79-jährigen Versicherten (6.351 Versicherte) mit Verordnung eines NSAR verschrieben. Insgesamt haben 195.817 Versicherte eine Triple-Whammy-Kombination. Bei number needed to harm (NNH) von 1:156 für ein akutes Nierenversagen ergeben sich 1.255 Fälle mit akutem Nierenversagen im Jahr 2021 durch diese Medikation (Dreischulte et al., 2015b).

**Tabelle 2.12: Anteil Versicherter mit Triple Whammy (und diagnostizierter Niereninsuffizienz) bei Versicherten mit NSAR im Jahr 2021**

Geschlecht	Anteil Versicherter mit Triple Whammy (bei diagnostizierter Niereninsuffizienz) an Versicherten mit Verordnung von NSAR nach Altersgruppen in Prozent							
	Triple Whammy				Triple Whammy mit Niereninsuffizienz			
	gesamt	18–64	65–79	80+	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	11,8	6,8	25,0	31,0	0,9	0,2	2,1	5,8
Frauen	12,4	5,5	21,3	31,2	1,1	0,1	1,6	5,2
gesamt	12,1	6,1	22,5	31,1	1,0	0,1	1,8	5,3

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; Triple Whammy: ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonist/Renin-Inhibitor plus Diuretikum plus NSAR. Triple Whammy mindestens über sieben Tage. Niereninsuffizienz ICD-Kode N18.3, N18.4. BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit NSAR/ASS-Verordnung in 2021, gesamt n = 1.612.796, Männer n = 636.528, Frauen n = 976.268

### Verordnung von NSAR und Antikoagulanzen/Thrombozytenaggregationshemmern/ Glukokortikoiden ohne Protonenpumpenhemmer (PPI)

Eine Verringerung der Schleimhautprotektion im oberen Gastrointestinaltrakt durch Hemmung der Prostaglandinsynthese ist eine zwangsläufige Nebenwirkung der NSAR, die bei allen NSAR auftritt, auch wenn dies bei selektiven COX-2-Inhibitoren signifikant geringer ausgeprägt ist (Monteiro et al., 2022). Folgen können Ulcus, Blutung und Perforation im Magen und oberen Dünndarm sein. Wichtig zu wissen ist, dass dieses Risiko altersabhängig steigt (Nikolaus & Zeyfang, 2004) und dass es durch begleitende Behandlung mit einem die Magensäuresekretion hemmenden Arzneimittel reduziert werden

kann (Bakhriansyah et al., 2017). Risikofaktoren sind neben einem Alter über 64 Jahren, weibliches Geschlecht und Ulzera oder Blutungen des oberen Magen-Darm-Traktes in der Vorgeschichte (Monteiro et al., 2022).

Diese gefährlichen Nebenwirkungen der NSAR am oberen Gastrointestinaltrakt können bereits bei ausschließlicher Behandlung mit NSAR auftreten. Deutlich verstärkt wird das Risiko aber durch die Kombination mit einer Reihe von weiteren Arzneimitteln, wie Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern oder Glukokortikoiden. Die S2k-Leitlinie „Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität“ führt aus, dass in den nachfolgend untersuchten Konstellationen die Begleitverordnung eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) zur Gastroprotektion verordnet werden soll (Grandt & Gamstätter, 2023).

Untersucht wurde, wie häufig risikobehaftete Kombinationen von NSAR ohne Begleitverordnung eines die Magensäuresekretion hemmenden Arzneimittels verordnet wurden. Ob Patientinnen und Patienten ohne Rezept erhältliche apothekenpflichtige die Magensäuresekretion hemmende Arzneimittel als Selbstmedikation anwendeten, ist der Analyse nicht zugänglich.

### NSAR plus Antikoagulanzen

Eine Fallserie, die 114.835 Patientinnen und Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung einschloss, fand unter einer Komedikation von NSAR und Antikoagulanzen ein relatives Risiko für eine obere gastrointestinale Blutung von 8,69 (95%-KI 7,39–10,35) (Masclee et al., 2014). In einer retrospektiven Kohortenstudie reduzierte eine begleitende PPI-Medikation das Risiko, wegen einer oberen gastrointestinalen Blutung hospitalisiert zu werden, bei Patienten, die Warfarin zusammen mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder einem NSAR einnahmen, um 45 Prozent (Ray et al., 2016).

Eine Therapie mit PPI zur Prophylaxe gastrointestinaler Blutungen wird bei Patientinnen und Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit einem NSAR und einem Antikoagulans basierend auf aktuellen Leitlinien regelhaft empfohlen (Fischbach et al., 2016; Grandt & Gamstätter, 2023).

40% der mit NSAR und Antikoagulanzen behandelten Patientinnen und Patienten erhielten keine Verordnung eines PPI.

Die Datenanalyse zeigt, dass 40 Prozent der mit NSAR und Antikoagulanzen (ATC-Kodes B01AA, B01AB, B01AE, B01AF) exponierten Patientinnen und Patienten keine Verordnung eines heute zur Gastroprotektion üblicherweise eingesetzten PPI erhielten. Bedenklich ist insbesondere, dass dies auch auf die überproportional gefährdeten Patientinnen und Patienten ab 80 Jahren zutrif.

**Tabelle 2.13: Anteil Versicherter mit NSAR und Antikoagulanzen ohne PPI**

Geschlecht	Anteil Versicherter mit NSAR und Antikoagulanzen ohne PPI an Versicherten mit Verordnung von NSAR und Antikoagulanzen nach Altersgruppen in Prozent			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	45,0	42,8	44,8	48,6
Frauen	37,1	36,2	36,5	38,5
gesamt	40,3	39,2	40,1	41,6

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; NSAR plus Antikoagulanzen mindestens 28 Tage. BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Verordnung von NSAR und Antikoagulanzen in 2021, gesamt n = 48.932, Männer n = 19.502, Frauen n = 29.430

Dass statt einem PPI andere säuresektionshemmende Pharmaka eingesetzt wurden, widerlegt die nachfolgende Analyse, die H2-Blocker und Misoprostol miteinschließt und zu praktisch identischen Ergebnissen kommt.

**Tabelle 2.14: Anteil Versicherter mit NSAR und Antikoagulanzen ohne PPI, H2-Blocker, Misoprostol**

Geschlecht	Anteil Versicherter mit NSAR und Antikoagulanzen ohne PPI, H2-Blocker, Misoprostol an Versicherten mit Verordnung von NSAR und Antikoagulanzen nach Altersgruppen in Prozent			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	44,9	42,8	44,8	48,5
Frauen	37,1	36,2	36,5	38,5
gesamt	40,2	39,2	40,0	41,5

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; NSAR plus Antikoagulanzen mindestens 28 Tage. BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Verordnung von NSAR und Antikoagulanzen in 2021, gesamt n = 48.932, Männer n = 19.502, Frauen n = 29.430

### NSAR plus Thrombozytenaggregationshemmer

Die Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern mit NSAR, einschließlich COX-2-selektiver NSAR, erhöht das Risiko für gastrointestinale Blutungen im Vergleich zur Monotherapie mit diesen Wirkstoffen (Incidence Rate Ratio für nichtselektive NSAR 6,77, 95%-KI 6,09–7,53; IRR für COX-2-Hemmer 7,49, 95%-KI 6,22–9,02). Durch eine begleitende Behandlung mit PPI kann das Risiko für gastroduodenale Blutungen bei Patientinnen und Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und einem nichtsteroidalen Antirheumatikum effektiv reduziert werden (Grandt & Gamstätter, 2023; Masclee et al., 2014).

Auch bei der Kombination von NSAR mit Thrombozytenaggregationshemmern (ATC-Kode B01AC) fehlt die risikominimierende Begleitverordnung eines PPI (oder anderer säuresekretionshemmender Pharmaka, Daten nicht gezeigt). Auch hier sind alle Altersgruppen gleichermaßen betroffen und die Älteren besonders gefährdet.

**Tabelle 2.15: Anteil Versicherter mit NSAR und Thrombozytenaggregationshemmern ohne PPI**

Geschlecht	Anteil Versicherter mit NSAR und Thrombozytenaggregationshemmern ohne PPI an Versicherten mit Verordnung von NSAR und Thrombozytenaggregationshemmern nach Altersgruppen			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	42,6	41,6	43,1	43,6
Frauen	35,5	35,9	35,6	35,2
gesamt	38,9	39,3	39,3	37,9

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; NSAR plus Thrombozytenaggregationshemmer mindestens 28 Tage. BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Verordnung von NSAR und Thrombozytenaggregationshemmern in 2021, gesamt n = 36.134, Männer n = 17.122, Frauen n = 19.012

### NSAR plus Glukokortikoide

Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig NSAR und orale Glukokortikoide einnahmen, wiesen in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie ein 15-fach erhöhtes Risiko für ein peptisches Ulkus auf, im Vergleich zu denjenigen, die weder NSAR noch Glukokortikoide

Fast 40% der Versicherten mit Verordnung von NSAR und Thrombozytenaggregationshemmern erhielten keinen PPI.

einnahmen (Piper et al., 1991). Eine europäische Studie, die 114.835 Patientinnen und Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung einschloss, fand unter einer Komedikation von NSAR und Glukokortikoiden ein relatives Risiko von 12,8 (95 %-KI 11,17–14,72) (Masclée et al., 2014).

Eine Therapie mit PPI zur Prophylaxe gastrointestinaler Blutungen wird bei Patientinnen und Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit einem NSAR und einem systemisch wirksamen Glukokortikoid basierend auf aktuellen Leitlinien regelhaft empfohlen (Fischbach et al., 2016; Grandt & Gamstätter, 2023; Scarpignato et al., 2016).

Fast 40% der Versicherten mit Verordnung von NSAR und Glukokortikoiden erhielten keinen PPI.

Obwohl auch dieses Risiko lange bekannt und hoch relevant ist, fehlt bei 40 Prozent mit Verordnung von NSAR und Glukokortikoiden (ATC-Kodes H02AB, H02BX, M01BA) die notwendige Begleitverordnung eines PPI. Die höheren Altersgruppen sind mit etwa jeder dritten Patientin beziehungsweise jedem dritten Patienten etwas weniger häufig betroffen.

**Tabelle 2.16: Anteil Versicherter mit NSAR und Glukokortikoide ohne PPI**

Geschlecht	Anteil Versicherter mit NSAR und Glukokortikoide ohne PPI an Versicherten mit Verordnung von NSAR und Glukokortikoide nach Altersgruppen in Prozent			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	43,4	46,1	39,2	38,4
Frauen	37,2	41,2	34,2	30,0
gesamt	39,2	42,9	35,7	32,0

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; NSAR plus Glukokortikoide mindestens 28 Tage. BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Verordnung von NSAR und Glukokortikoiden in 2021, gesamt n = 41.319, Männer n = 13.336, Frauen n = 27.983

#### 2.4.4.5 Agranulozytose-Risiko unter Metamizol

Das Auftreten einer Agranulozytose unter Metamizol-Therapie ist eine bekannte, seltene Nebenwirkung des Arzneimittels.

Metamizol war von seiner Zulassung 1922 bis 1987 in Deutschland als rezeptfreies, das heißt nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel verfügbar. Aufgrund der Berichte über Agranulozytosen als Nebenwirkungen von Metamizol wurde das Arzneimittel 1987 rezeptpflichtig. In Schweden wurde Metamizol 1974 bis 1995 und erneut 1999 wegen des Risikos einer Agranulozytose vom Markt genommen. In anderen Ländern wie Großbritannien, Frankreich oder den USA ist Metamizol aus diesem Grund nicht zugelassen.

Das Auftreten einer Agranulozytose unter Metamizol-Therapie ist also eine bekannte, seltene Nebenwirkung des Arzneimittels (Andrade et al., 2016). In Deutschland hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als zuständige Bundesoberbehörde im Mai 2009 in einem Rote-Hand-Brief vor dem Risiko der Agranulozytose unter Metamizol gewarnt und auf die eng begrenzte Indikation für seinen Einsatz hingewiesen:

„Metamizol ist ausschließlich zur Behandlung von starken Schmerzen zugelassen. Hierzu gehören akute Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Schmerzen bei Koliken und Tumorschmerzen sowie sonstige Schmerzen, falls andere analgetische Maßnahmen nicht geeignet sind. Außerdem ist Metamizol zugelassen zur Behandlung von hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht. Metamizol darf nicht angewendet werden bei leichten oder mittelstarken Schmerzen oder zur Therapie von Fieber, wenn nicht vorher andere Antipyretika angewendet wurden und keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben“ (BfArM [Neumann, 2009]).

Das BfArM bezieht sich dabei ausdrücklich auf das Risiko einer Agranulozytose:

„Eine mögliche Nebenwirkung der Behandlung mit Metamizol ist die Entwicklung einer Agranulozytose, welche einen tödlichen Ausgang haben kann. Da verschiedene Studien unterschiedliche Ergebnisse zur Häufigkeit dieser Nebenwirkung erbrachten, kann keine sichere Aussage zur Höhe des Risikos getroffen werden. Das Risiko für das Auftreten einer Agranulozytose steigt jedoch, falls Metamizol länger als eine Woche angewendet wird.“

Trotz Risiko, Warnung und Einschränkung der Zulassung hat die Verordnung von Metamizol kontinuierlich zugenommen. Um den zeitlichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Metamizol und dem Auftreten einer Agranulozytose möglichst valide zu untersuchen, wurde anhand von Routinedaten BARMER-Versicherter untersucht, wie häufig eine Agranulozytose bei Versicherten nach inzidenter, das heißt neu begonnener Metamizol-Verordnung zeitnah zur ersten Einnahme dokumentiert ist. Zusätzlich wurde analysiert, wie häufig eine Agranulozytose bei Versicherten, die im Jahr 2021 neu oder fortlaufend mit Metamizol behandelt wurden, zu beobachten war.

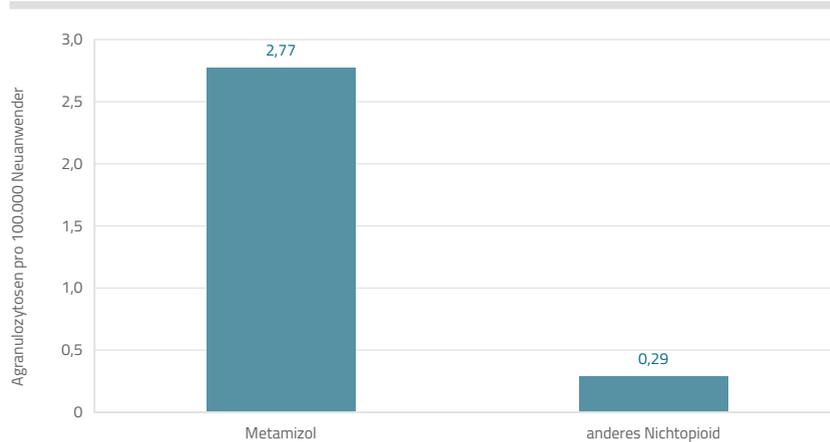
Bei Schmerzmittelpatientinnen und -patienten ohne Tumordiagnose mit Beginn der medikamentösen Schmerztherapie in den Jahren 2018 bis 2020 wurde ermittelt, wie viele Versicherte, an die Metamizol verordnet und abgegeben wurde, innerhalb von 91 Tagen danach unter der Hauptdiagnose Agranulozytose (ICD-Kode D70.1: arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie, D70.3: sonstige Agranulozytose) stationär aufgenommen wurden. Als Neubeginn der Therapie wurde gewertet, wenn zwei Jahre zuvor keine Verordnung eingelöst wurde. Es durfte keine Tumordiagnose sieben Quartale vor bis ein Quartal nach dem Quartal des Medikationsbeginns vorliegen und auch kein Krankenhausaufenthalt wegen Agranulozytose im Jahr vor Beginn der Metamizol-Therapie. Die Versicherten mussten im jeweiligen Beobachtungszeitraum durchgängig versichert sein. Vergleichend hierzu wurden analog definierte Versicherte untersucht, bei denen die Schmerztherapie mit anderen Nichtopioiden als Metamizol begonnen wurde und die zwei Jahre vor bis 91 Tage nach Medikationsbeginn kein Metamizol erhielten.

2,77 pro 100.000 Versicherte mit Beginn einer Metamizol-Therapie wurden innerhalb von 90 Tagen wegen Agranulozytose stationär aufgenommen.

Bei den inzidenten Metamizol-Empfängerinnen und -Empfängern 2018 bis 2020 hatten im Durchschnitt der drei Jahre 2,77 pro 100.000 eine Krankenhaushauptdiagnose Agranulozytose, bei den anderen inzidenten Schmerzpatientinnen und -patienten 0,29 pro 100.000. Das Durchschnittsalter bei den inzidenten Metamizol-Empfängerinnen und -Empfängern lag mit 50 Jahren niedriger als bei den inzidenten Nichtopioid-Empfängern mit 62 Jahren. Drei der 35 im Dreijahreszeitraum betroffenen Patientinnen und Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthalts beziehungsweise innerhalb von zwei Wochen nach Entlassung. Die Todesursache ist aus den Routedaten nicht abzuleiten.

Die in Fachinformationen von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff angegebene Häufigkeit der Agranulozytose von < 1:10.000 stimmt mit den Ergebnissen der Analysen für inzidente Metamizol-Therapie (0,28: 10.000) überein. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass in der hier durchgeführten Analyse nur zu stationärer Aufnahme führende Agranulozytosen erfasst worden sind. Die Anzahl aufgetretener Agranulozytosen, die nicht zu stationärer Aufnahme geführt haben, ist nicht valide ermittelbar. Beeindruckend aber ist, dass dieses Risiko bei anderen Nichtopioid-Schmerzmitteln um den Faktor 10 geringer ist. Im Gegensatz zu den meisten dieser Schmerzmittel ist Metamizol dafür nicht mit dem Risiko der Verschlechterung der Nierenfunktion bis zum akuten Nierenversagen assoziiert.

**Abbildung 2.7: Stationäre Krankenhausaufenthalte mit der Hauptdiagnose Agranulozytose pro 100.000 Versicherten mit inzidenter Schmerzmittelverordnung Metamizol versus anderes Nichtopioid in den Jahren 2018 bis 2020**



Quelle: BARMER-Daten 2016–2021; BARMER-Versicherte ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit inzidenter Metamizol-Verordnung in den Jahren 2018 bis 2020 n = 1.264.530 beziehungsweise mit inzidenter Verordnung eines Nichtopioids außer Metamizol n = 1.373.277

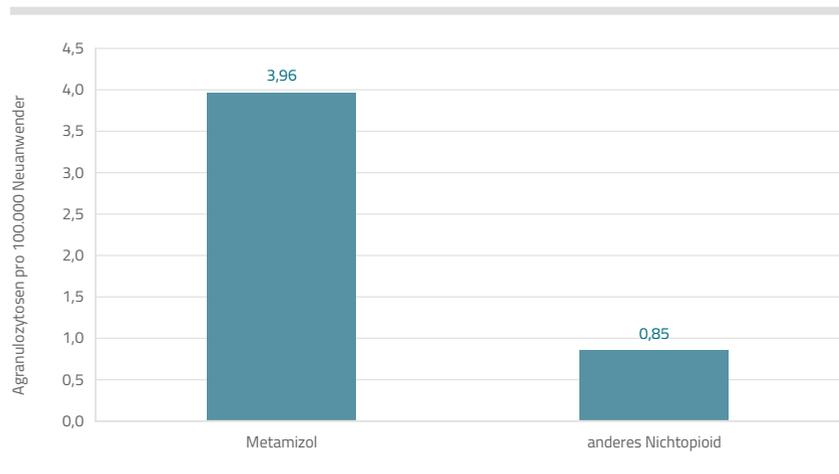
Die Agranulozytose unter Metamizol kann nach wenigen Tagen, aber auch nach mehrmonatiger Therapie auftreten (Stamer et al., 2017). Eine Untersuchung von der WHO und den Schweizer Behörden gemeldeten Fällen kommt zu dem Ergebnis, dass 32 Prozent (Schweiz) beziehungsweise 52 Prozent (WHO) der Fälle innerhalb von sieben Tagen nach Therapiebeginn aufgetreten sind (Blaser et al., 2015).

Untersucht wurde deshalb zusätzlich das Auftreten eines Krankenhausaufenthalts mit der Hauptdiagnose Agranulozytose bei Versicherten der BARMER ohne Tumordiagnose im Zeitraum eines Jahres, hier des Jahres 2021, das heißt, die Population umfasst Versicherte mit neu beginnender und mit längerfristiger Metamizol-Therapie. Die Vergleichsgruppe bildeten erneut Versicherte ohne onkologische Diagnose, behandelt mit einem anderen Nichtopioid-Schmerzmittel als Metamizol.

Bei 3,96 pro 100.000  
Metamizol erhaltenden  
Versicherten trat 2021  
eine Agranulozytose mit  
stationärer Behand-  
lungsbedürftigkeit auf.

Es zeigt sich, dass bei 3,96 pro 100.000 Metamizol erhaltenden Versicherten eine Agranulozytose mit stationärer Behandlungsbedürftigkeit aufgetreten ist, während bei Verordnung alternativer Nichtopioiden nur 0,85 pro 100.000 exponierten Versicherten eine stationär behandelte Agranulozytose auftrat (Faktor 4,66). Die mit Metamizol Behandelten waren im Mittel 53 Jahre alt, die mit anderen Nichtopioiden Behandelten 44 Jahre. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Personengruppe mit anderen Nichtopioiden auch Metamizol eingenommen hat, ohne dass das in den Daten sichtbar ist, zum Beispiel Medikation im Krankenhaus, Hausapotheke oder Einnahme vor dem beobachteten Zeitraum und Auftreten der Agranulozytose erst mit zeitlichem Verzug.

**Abbildung 2.8: Stationäre Krankenhausaufenthalte mit der Hauptdiagnose Agranulozytose pro 100.000 Versicherte mit Schmerzmittelverordnung Metamizol versus anderes Nichtopioid im Jahr 2021**



Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Metamizol-Verordnung in 2021 n = 958.519 beziehungsweise mit Verordnung eines Nichtopioids außer Metamizol n = 1.179.873

Eine Umfrage unter Anästhesistinnen und Anästhesisten und Schmerztherapeutinnen und -therapeuten in deutschsprachigen Ländern zeigte trotz der potenziell schweren Nebenwirkung des Wirkstoffs, dass Metamizol das bevorzugte nichtopioidale Schmerzmittel der Befragten ist. Nur drei Prozent gaben an, kein Metamizol einzusetzen, die anderen nutzten es sowohl zur akuten als auch zur langfristigen Behandlung von

Schmerzzuständen. Entgegen den Empfehlungen der Fachinformation gaben 60 Prozent der Befragten an, bei langfristiger Metamizol-Therapie keine Blutbildkontrollen durchzuführen (Reist et al., 2018).

Vergleicht man die gefundene Häufigkeit der Agranulozytose von 3,96 Fällen pro 100.000 Exponierte pro Jahr mit publizierten Daten, stellt man fest, dass die berichtete Häufigkeit der Agranulozytose stark von der Methodik der Erfassung abhängig ist. Eine Analyse von Routinedaten (2010 bis 2013) einer gesetzlichen Krankenkasse in Deutschland zeigt ein erhöhtes Agranulozytose-Risiko (Odds Ratio 3,03; 95 %-KI 2,49–3,69) für Patientinnen und Patienten mit Metamizol-Therapie im Vergleich zu gematchten Kontrollen (Klose et al., 2020). Die Aussagekraft der Untersuchung wird allerdings dadurch eingeschränkt, dass Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie nicht ausgeschlossen wurden. Da Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie überdurchschnittlich häufig mit Metamizol behandelt werden und unabhängig von Metamizol regelmäßig eine therapiebedingte Agranulozytose entwickeln, ist die Interpretation der Daten schwierig. Eine Publikation aus der Schweiz, die das Risiko auf Behandlungstage umgerechnet hat, kommt zu dem Ergebnis, dass 0,46 bis 1,63 Fälle pro einer Million Behandlungstage beobachtet worden sind (2006–2012) (Blaser et al., 2015). Eine weitere Studie findet eine Inzidenz von 0,56 (0,4–0,8) Fälle pro Million Einwohner und Jahr (Ibanez et al., 2005).

Wie ist das Risiko einzuordnen? Die Nichtzulassung von Metamizol wegen des Risikos für Agranulozytosen zum Beispiel in den USA zeigt, dass die Einschränkung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs durch das BfArM gut begründet ist und sicher nicht als übervorsichtig zu bewerten ist. Auf der anderen Seite muss man auch sehen, dass Metamizol entgegen den NSAR nicht mit dem Risiko der Verschlechterung der Nierenfunktion bei vorbestehender Niereninsuffizienz assoziiert ist. Auch verschlechtert es anders als NSAR nicht die Symptome einer Herzinsuffizienz und erhöht auch nicht das Risiko stationärer Behandlung bei diesen Patientinnen und Patienten.

Um für Patientinnen und Patienten beim Einsatz von Metamizol die anwendungsbedingten Risiken, zu denen übrigens neben der Agranulozytose auch eine Schädigung der Leber gehört (Weber et al., 2021), zu minimieren, sollte die Indikation zur Therapie mit Metamizol kritisch geprüft und möglichst kurz erfolgen.

Zur Risikominimierung sollten Patientinnen und Patienten auf die häufigen Symptome einer Agranulozytose hingewiesen werden. Infektionszeichen, Halsschmerzen, Muskelschmerzen und Schleimhautulzera sind typische Zeichen (Andrade et al., 2016). Wer Metamizol einnimmt, sollte das Risiko und die hinweisenden Symptome kennen und verstehen, dass das Unterbrechen der Einnahme und das umgehende Aufsuchen eines Arztes notwendig sind (Stamer et al., 2017). Eine Empfehlung, die sich auch in den Fachinformationen der Metamizol enthaltenden Arzneimittel findet, aber Patientinnen und Patienten häufig nicht bekannt oder bewusst ist. Hierauf sollte in der Arztpraxis bei der Verordnung, aber auch in der Apotheke bei Abgabe des Arzneimittels dringend hingewiesen werden. Auch Pflegekräfte sollten über diese Symptome informiert sein.

Ein „No-Go“ der Behandlung ist die kombinierte Therapie mit Metamizol und Methotrexat zumindest ab 80 Jahren, da dies das Risiko einer Agranulozytose vervielfacht (Bagatini et al., 2011; Hoffmann et al., 2020). Die Analyse der EudraVigilance-Datenbank zeigt ein 4,5-fach erhöhtes Risiko von Agranulozytosen für diese Kombination, das bei ab 80-Jährigen sogar 8,1-fach erhöht ist (Hoffmann et al., 2020).

23,7% der Personen, die einen Krankenhausaufenthalt wegen Agranulozytose hatten, waren zeitgleich mit Metamizol und Methotrexat behandelt worden.

Analysen der Metamizol-Verordnungen 2021 zeigen, dass 1,1 Prozent der Versicherten gleichzeitig Verordnungen von Methotrexat erhielten, wobei 22,4 Prozent dieser Versicherten 80 Jahre und älter waren. Hier waren 23,7 Prozent der Personen, die einen Krankenhausaufenthalt wegen Agranulozytose hatten, zeitgleich mit Metamizol und Methotrexat behandelt worden.

Beschränkt man die Analysen auf Patientinnen und Patienten mit neu begonnener Metamizol-Therapie 2018 bis 2020, hatten 0,5 Prozent zeitgleich eine Methotrexat-Therapie, wobei 11,5 Prozent dieser Versicherten 80 Jahre und älter waren. 8,6 Prozent der Personen, die einen Krankenhausaufenthalt wegen Agranulozytose hatten, waren zeitgleich mit Metamizol und Methotrexat behandelt worden. Hier wird ein hoch relevantes Risiko nicht adäquat berücksichtigt.

## 2.5 Schmerztherapie mit Opioiden bei Patientinnen und Patienten ohne onkologische Erkrankung

Opioide sind die stärksten bekannten Schmerzmittel. Ihre Anwendung wurde zunächst für die Behandlung von Schmerzen im Rahmen von Tumorerkrankungen definiert. Diese sollte gemäß WHO nach dem 1986 veröffentlichten Stufenschema erfolgen, bei dem in Stufe I Nichtopioid-Schmerzmittel, in Stufe II zusätzlich schwache Opioide verordnet werden und in Stufe III ein starkes Opioid eingesetzt wird. Zu den schwachen Opioiden gehören die Wirkstoffe Tramadol, Tilidin (in Kombination mit Naloxon) und Codein. Sie unterliegen nicht der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV), im Gegensatz zu starken Opioiden. Die Kombination von starken Opioiden mit Co-Analgetika ist je nach Schmerzart sinnvoll, auch eine Kombination mit Arzneimitteln der Stufe I. Eine Kombination starker und schwacher Opioide ist aber nicht sinnvoll, da sie die gleichen Rezeptoren besetzen. Die zunächst auf Tumorpatientinnen und -patienten fokussierte Therapie wurde zunehmend auch bei nicht tumorbedingten Schmerzen eingesetzt. Seit 2009 gibt die von 28 Fachgesellschaften verantwortete S3-Leitlinie LONTS (Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen) hier evidenzbasierte Empfehlungen, die kürzlich aktualisiert wurden (Häuser et al., 2020). Während eine Langzeittherapie aus klinischer Sicht bei einer Behandlung von mehr als 90 Tagen (drei Monaten) beginnt – in Übereinstimmung mit der Definition der American Pain Society –, unterscheidet die LONTS-Leitlinie zwischen einer 13 bis 26 Wochen („mittelfristig“) und der über 26 Wochen dauernden Therapie, die als „langfristig“ bezeichnet wird (Häuser et al., 2020).

Auch wenn Opioide die stärksten bekannten Schmerzmittel sind, bedeutet dies nicht, dass sie bei allen Schmerzformen und bei allen Patientinnen und Patienten wirksam beziehungsweise besser wirksam sind als andere Schmerzmittel. Opioide sollten nicht eingesetzt werden zur Behandlung von primären Kopfschmerzen, funktionell somatoformen Störungen, chronischem Schmerz als Symptom psychischer Störungen, chronischer Pankreatitis und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Opioide sollten auch nicht in Kombination mit Tranquilizern verordnet werden, da dies das Risiko der Notwendigkeit stationärer Behandlung und die Mortalität erhöht. Auch die Kombination mit Pregabalin oder Gabapentin ist wegen dadurch erhöhter Mortalität zu vermeiden. Es besteht starker Konsens, dass eine Maximaltagesdosis von 120 mg Morphin oder wirkgleicher Menge

Opioide sollten nicht  
 in Kombination  
 mit Tranquilizern  
 verordnet werden.

eines anderen Opioids („Morphinäquivalent“) beachtet werden soll, da höhere Dosen mit häufigeren Krankenhausaufenthalten und psychischen Nebenwirkungen assoziiert sind. Dosissteigerungen sollten langsam erfolgen. Bei älteren Patientinnen und Patienten ist die längere Wirkdauer der Opioide zu beachten. Hier sollte die Therapie mit einer 25 bis 50 Prozent niedrigeren Dosis im Vergleich zu jüngeren Patienten begonnen werden.

Opioide sollten nie als einziges Behandlungsprinzip eingesetzt werden. Nichtmedikamentöse Behandlungsansätze sind je nach Schmerzursache konsequent zu nutzen. Mit den Patientinnen und Patienten sollen individuelle und realistische Therapieziele vereinbart werden, um bei Nichterreichen die Opioidtherapie zu beenden. Auch müssen sie über zu erwartende und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Laxanzien sollen zur  
Behandlung der  
Obstipation langfristig  
und bereits prophylak-  
tisch eingesetzt werden.

Während die zu Beginn einer Behandlung häufig zu beobachtende Übelkeit nur zeitlich begrenzt auftritt und damit die initial oft erforderliche antiemetische Therapie nach zwei bis vier Wochen beendet werden kann, hält die Hemmung der Darmmotilität und konsekutive Obstipation bis hin zum Darmverschluss („Ileus“) dauerhaft an, so dass Laxanzien zur Behandlung der Obstipation langfristig und bereits prophylaktisch eingesetzt werden sollten. Auch für die atemdepressive Wirkung gibt es eine Gewöhnung, so dass in der Langzeittherapie höhere Dosierungen toleriert werden als bei Therapiebeginn. Das Risiko opioidassoziierter psychischer Auffälligkeiten, Angst, depressiver Symptome, Verwirrtheit und (selbst)gefährdenden Verhaltens und der Entwicklung von Abhängigkeit ist zu beachten und kann zur Modifikation oder Beendigung der Therapie Anlass geben.

Die deutlich restriktiveren Regeln zum Einsatz von Opioiden durch das Betäubungsmittelgesetz in Deutschland im Vergleich zu den USA sind wesentlich dafür verantwortlich, dass es die in den USA beklagte „Opioidepidemie“ bei uns nicht gibt (Häuser et al., 2020). In den USA sind zwei von drei Drogentoten auf Opioide zurückzuführen, und 38 Prozent der im US National Survey of Drug Use and Health befragten Erwachsenen berichteten, im letzten Jahr zumindest einmal ein verschreibungspflichtiges Opioid eingenommen zu haben (Häuser et al., 2020).

Aber auch für Deutschland dürfen die Risiken der Opioide nicht unterschätzt werden. Eine 2020 publizierte Untersuchung auf Basis von 4,7 Millionen gesetzlich Krankenversicher-

ten in Deutschland hat gezeigt, dass die langfristige Opioidtherapie im Vergleich zur Behandlung mit anderen Schmerzmitteln mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit zu versterben assoziiert ist (Hazard Ratio 1,59, 95%-KI 1,38–1,82) (Tölle et al., 2021). Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Beachtung von Regeln zur Risikoreduktion bei der Anwendung von Opioiden.

## 2.5.1 Häufigkeit und Art der Opioidtherapie bei Versicherten ohne Tumordiagnose

### 2.5.1.1 Opioidwirkstoffe nach Häufigkeit ihrer Verordnung im Jahr 2021

5,7 Prozent der BARMER-Versicherten ohne Tumordiagnose erhielten in 2021 mindestens eine Verordnung eines Opioids. Nachfolgend wird die Verordnungshäufigkeit der Opioidwirkstoffe dargestellt. Die schwachen Opioide Tilidin und Tramadol sind die am häufigsten verordneten Opioide bei Versicherten der BARMER. Immerhin 2,8 beziehungsweise 1,3 Prozent aller Versicherten erhielten 2021 Verordnungen dieser Wirkstoffe. Oxycodon (0,6 Prozent) und Fentanyl (0,4 Prozent) waren die am häufigsten verordneten starken Opioide vor Hydromorphon (0,3 Prozent).

5,7% der BARMER-Versicherten ohne Tumordiagnose erhielten 2021 mindestens eine Verordnung eines Opioids.

Tabelle 2.17: Häufigste bei Erwachsenen verordnete Opioid-Schmerzmittel im Jahr 2021

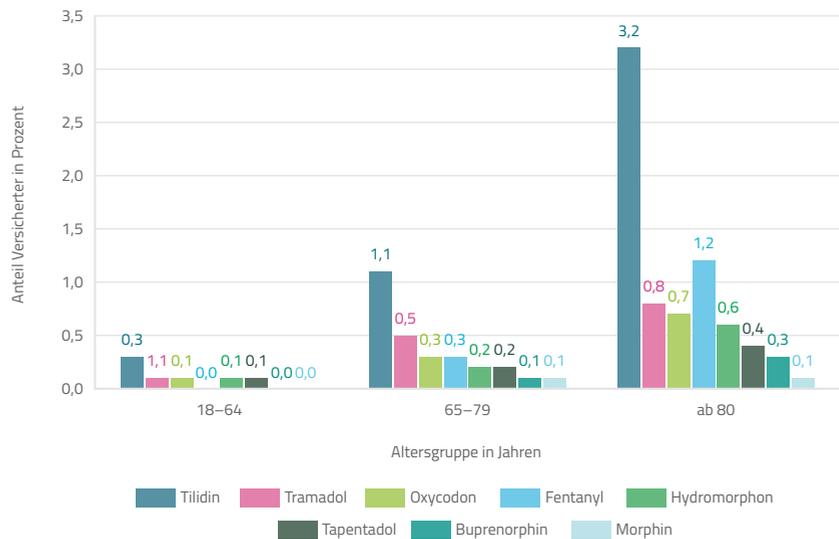
ATC-Kode	Wirkstoff**	Stärke*	Anteil Versicherter mit mindestens einer Verordnung in 2021 in Prozent		
			gesamt	Männer	Frauen
N02AX01	Tilidin	W	2,8	2,2	3,3
N02AX02	Tramadol	W	1,3	1,0	1,5
N02AA05	Oxycodon	S	0,6	0,4	0,8
N02AB03	Fentanyl	S	0,4	0,2	0,6
N02AA59	Codein	W	0,4	0,3	0,4
N02AA03	Hydromorphon	S	0,3	0,2	0,4
N02AX06	Tapentadol	S	0,3	0,2	0,4
N02AA01	Morphin	S	0,3	0,2	0,3
N02AE01	Buprenorphin	S	0,2	0,1	0,3

\*Schwache Opioide „W“, starke Opioide „S“. \*\*Wirkstoffe, die mindestens ein Promille der Versicherten in 2021 verordnet bekamen.

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre, gesamt n = 6.771.075, Männer n = 2.857.793, Frauen n = 3.913.282

Es stellt sich die Frage, ob bei alleiniger Betrachtung der Langzeittherapie mit Opioiden eine andere Verordnungshäufigkeit der Opioide zu beobachten ist. Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse belegen, dass auch in der Langzeitverordnung Tilidin und Tramadol an den ersten Stellen stehen. Nur bei den ab 80-Jährigen folgt Fentanyl auf Tilidin und Tramadol tritt an die dritte Stelle, wie Abbildung 2.9 zeigt. Mit steigendem Alter nimmt der Anteil der Patientinnen und Patienten zu, die die Opioidwirkstoffe in Langzeitverordnung erhalten. Insbesondere die Wirkstoffe Fentanyl und Hydromorphon, werden, wenn sie verordnet werden, in Langzeittherapie verordnet (siehe Tabelle 2.18).

**Abbildung 2.9: Langzeit-Opioid-Schmerzmittel-exponierte Versicherte als Anteil an allen Versicherten**



Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; Wirkstoffe, die mindestens ein Promille der Versicherten einer Altersgruppe in 2021 verordnet bekamen. BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre, gesamt n = 6.771.075, Männer n = 2.857.793, Frauen n = 3.913.282

**Tabelle 2.18: Häufigste bei Erwachsenen verordnete Opioid-Schmerzmittel in Langzeittherapie im Jahr 2021**

ATC-Kode	Wirkstoff*	Opiode schwach (W) stark (S)	Anteil Versicherter mit Langzeittherapie des Wirkstoffs in 2021 in Prozent					
			an allen Versicherten			an Versicherten mit Verordnung dieses Wirkstoffs		
			gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
N02AX01	Tilidin	W	0,8	0,5	1,0	27,3	24,4	28,7
N02AX02	Tramadol	W	0,3	0,2	0,3	20,6	19,3	21,2
N02AA05	Oxycodon	S	0,2	0,2	0,3	34,1	35,2	33,6
N02AB03	Fentanyl	S	0,2	0,1	0,3	46,7	43,0	47,6
N02AA03	Hydromorphon	S	0,1	0,1	0,2	44,4	43,8	44,6
N02AX06	Tapentadol	S	0,1	0,1	0,1	37,3	37,2	37,3
N02AE01	Buprenorphin	S	0,1	0,0	0,1	28,9	31,7	28,1

\*Wirkstoffe, die mindestens ein Promille der Versicherten in 2021 verordnet bekamen.

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre, gesamt n = 6.771.075, Männer n = 2.857.793, Frauen n = 3.913.282

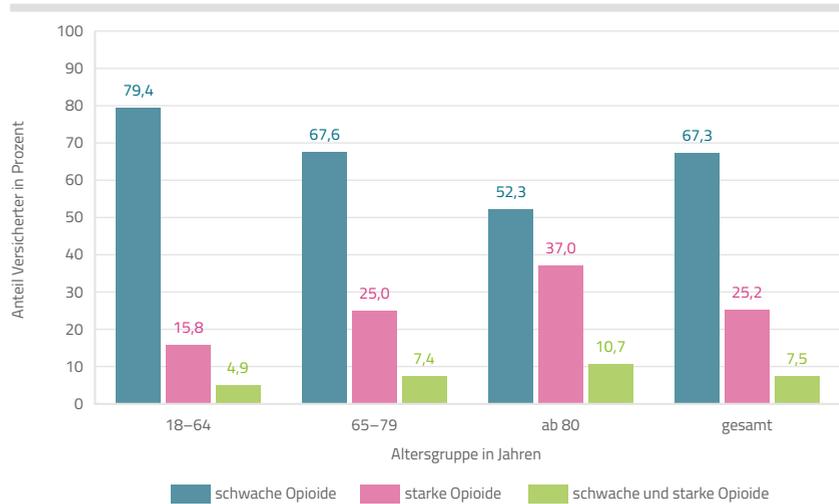
### 2.5.1.2 Anteil Versicherter mit Verordnung schwacher und starker Opiode

Die nachfolgenden Auswertungen untersuchen, zu welchem Anteil Versicherte mit Opioidverordnung schwache Opiode, starke Opiode oder beides im Jahr 2021 erhalten hatten.

Es zeigt sich, dass die Verordnung starker Opiode mit dem Lebensalter deutlich zunimmt. Mit steigendem Alter nimmt der Anteil Versicherter, die ausschließlich schwache Opiode verordnet bekommen haben, von 79,4 Prozent auf 52,3 Prozent ab. Der Anteil Versicherter mit ausschließlich starken Opioiden steigt dagegen von 15,8 Prozent auf 37,0 Prozent. Ebenso steigt der Anteil Versicherter, die schwache und starke Opiode im Jahr 2021 bekommen haben, von 4,9 Prozent auf 10,7 Prozent.

Die Verordnung starker Opiode nimmt mit dem Lebensalter deutlich zu.

Abbildung 2.10: Opioide nach Wirkstärke bei Versicherten mit Opioidverordnung  
im Jahr 2021



Quelle: BARMER-Daten 2020-2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Opioidverordnung, gesamt n = 388.095, Männer n = 121.310, Frauen n = 266.785

Abbildung 2.11: Opioide nach Wirkstärke bei Versicherten mit Langzeitopioidtherapie  
im Jahr 2021



Quelle: BARMER-Daten 2020-2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Langzeitopioidtherapie in 2021, gesamt n= 126.188, Männer n = 34.834, Frauen n = 91.354

Rund ein Drittel (32,5 Prozent) der Versicherten mit Opioidverordnung erhielt diese im Jahr 2021 in Langzeittherapie, das heißt über mehr als 91 Tage und mehr als 91 Tagesdosen. Bei den Versicherten mit Langzeittherapie waren die Anteile mit schwachen Opioiden in allen Altersgruppen um die 50 Prozent und die Anteile mit starken Opioiden um die 38 Prozent. Etwa zwölf Prozent erhielten im Laufe eines Jahres schwache und starke Opiode, was zumindest bei gleichzeitiger Gabe nicht sinnvoll ist.

Rund 1/3 der Versicherten mit Opioidverordnung erhielt diese im Jahr 2021 in Langzeittherapie.

### Häufigkeit mehrjähriger Opioidtherapie

Die Routinedaten erlauben uns zu untersuchen, zu welchem Anteil Versicherte in mehreren Jahren – hier in den Jahren 2017 bis 2021 – Opiode erhalten haben. Ausgehend von Versicherten mit Verordnung von Opioiden in 2021 wurde untersucht, ob sie bereits in den vier Jahren davor ein Opioid verordnet bekommen hatten. Es wurden nur Versicherte untersucht, die über den Beobachtungszeitraum 2017 bis 2021 durchgängig bei der BARMER versichert waren.

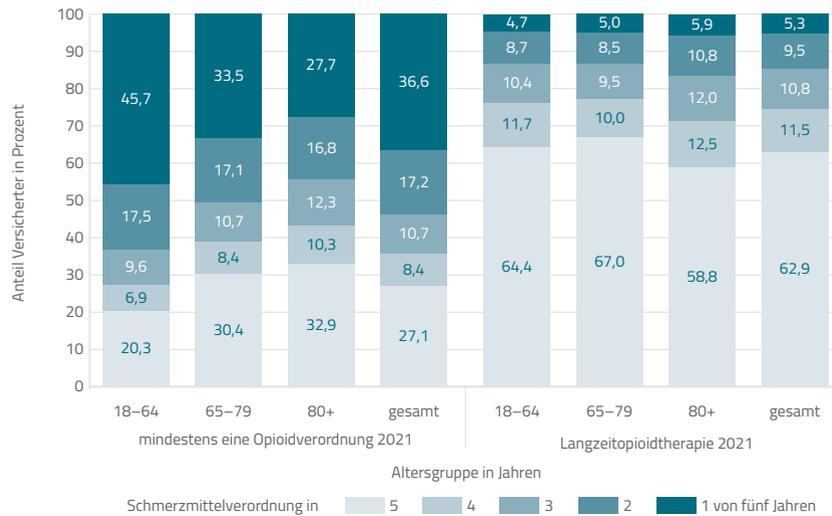
Etwa 27 Prozent der Versicherten mit einer Opioidverordnung 2021 hatten in allen fünf Jahren seit 2017 mindestens eine Verordnung eines Opioids, etwa 37 Prozent hatten nur in 2021 eine Verordnung eines Opioids. Bei den ab 80-Jährigen hatte jeder dritte Versicherte in allen fünf Jahren mindestens eine Opioidverordnung.

93.148 Versicherte der BARMER, entsprechend 1,4 Prozent aller 6.771.075 Versicherten ohne Tumordiagnose, haben 2021 und in den vier vorherigen Jahren Opioidverordnungen erhalten, so dass von einer Dauer- oder zumindest Intervalltherapie gesprochen werden kann.

93.148 Versicherte der BARMER hatten 2021 und in den 4 vorherigen Jahren Opioidverordnungen.

Bei Versicherten, die in 2021 eine Opioidtherapie über mindestens drei Monate hatten, lag der Anteil mit mindestens einer Verordnung in jedem der hier betrachteten fünf Jahre deutlich höher als bei den Versicherten mit Opioidverordnung in 2021 insgesamt, nämlich bei fast zwei Dritteln. Fast 95 Prozent hatten mindestens in einem weiteren Jahr außer in 2021 eine Verordnung. Den höchsten Anteil mit Verordnungen in allen fünf Jahren hatte die mittlere Altersgruppe der 65- bis 79-Jährigen. Einer Langzeitopioidtherapie gehen also sehr häufig bereits in den Vorjahren Behandlungen mit Opioiden voraus.

Abbildung 2.12: Jahre mit Verordnung von Opioiden im Fünfjahreszeitraum 2017 bis 2021 bei Versicherten mit mindestens einer Opioidverordnung beziehungsweise Langzeitopioidtherapie in 2021 nach Alter

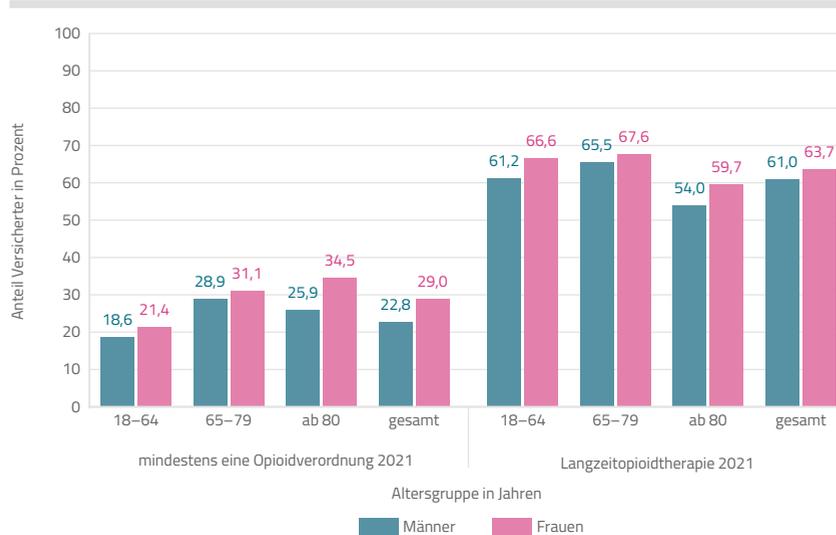


Quelle: BARMER-Daten 2017–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Verordnung von Opioiden in 2021, durchgängig versichert 2017 bis 2021, Altersgruppe 18–64 n = 140.222, 65–79 n = 96.039, 80+ n = 107.899, gesamt n = 344.160, BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Langzeittherapie von Opioiden in 2021, durchgängig versichert 2017 bis 2021, Altersgruppe 18–64 n = 33.753, 65–79 n = 33.829, 80+ n = 44.778, gesamt n = 112.360

Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich einer über alle 5 Beobachtungsjahre erfolgreichen Opioidtherapie sind gering.

Die Analyse nach Geschlecht – wie nachfolgend dargestellt – zeigt, dass die Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich einer über alle fünf Beobachtungsjahre erfolgreichen Opioidtherapie gering sind. Wie zuvor diskutiert, zeigt sich auch hier eine höhere Prävalenz bei Frauen (plus 27 Prozent), die sich vor allem durch den Unterschied von plus 33 Prozent in der Altersgruppe ab 80 Jahren ergibt. Bei Versicherten mit Langzeitopioidtherapie in 2021 sind die Unterschiede noch geringer.

**Abbildung 2.13: Anteil Versicherte mit Verordnung von Opioiden in allen fünf Jahren des Fünfjahreszeitraums 2017 bis 2021 bei Versicherten mit mindestens einer Opioidverordnung beziehungsweise Langzeitopioidtherapie in 2021 nach Geschlecht**



Quelle: BARMER-Daten 2017–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Verordnung von Opioiden in 2021, Männer n = 106.451, Frauen n = 237.709; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Langzeittherapie von Opioiden in 2021, Männer n = 30.856, Frauen n = 81.504

## 2.5.2 Prozessuale Aspekte bei Beginn der Behandlung mit Opioiden

Nicht nur die Indikationsstellung zur Therapie erfordert Sorgfalt, sondern auch die Organisation und Überwachung ihrer Durchführung. Fehler bei der Anwendung von Schmerzmitteln sind eine relevante Ursache vermeidbarer Schädigung von Patientinnen und Patienten (Eluri et al., 2018). Zur Gewährleistung von Behandlungsqualität und Sicherheit ist es daher erforderlich, die Behandlungsprozesse zu verstehen. Für die aufgrund der Verordnung von Opioiden überdurchschnittlich gefährdeten Patientinnen und Patienten wurden daher prozessuale Aspekte der Behandlung untersucht, soweit diese der Analyse auf Basis von Routinedaten der Krankenkasse zugänglich sind.

### 2.5.2.1 Wer beginnt die Opioidtherapie? Analyse der die Therapie initiierenden Ärztinnen und Ärzte

Die Opioidtherapie  
wird überwiegend von  
Hausärztinnen und  
Hausärzten eingeleitet.

Um zu verstehen, welche Fachgruppe für die Indikationsstellung zur Behandlung mit Opioiden verantwortlich ist, wurde der Erstverordnende bei Versicherten mit inzidenter Opioidtherapie im Jahr 2019 identifiziert. Es zeigt sich, dass die Opioidtherapie überwiegend von Hausärztinnen und Hausärzten eingeleitet wurde. Fachärzte für Allgemeinmedizin verordneten als Hausärzte je nach Altersgruppe und Geschlecht der Versicherten mit 40,5 bis 49,4 Prozent am häufigsten die inzidente Opioidtherapie. Zusammen mit den hausärztlich tätigen Internistinnen und Internisten sind sie für 59,5 Prozent aller Erstverordnungen verantwortlich, bei Patientinnen und Patienten ab 80 Jahren sogar für 73,7 Prozent der inzidenten Opioidverordnungen.

**Tabelle 2.19: Fachgebiete der Ärztinnen und Ärzte, die die inzidente Opioidverordnung in 2019 ausstellen**

Fachgebiet	Anteil Versicherter mit Erstverordnung Opioid ausgestellt von Ärztin/Arzt des Fachgebiets in Prozent					
	alle Altersgruppen			beide Geschlechter nach Altersgruppen in Jahren		
	gesamt	Männer	Frauen	18–64	65–79	80+
Hausarzt Allgemeinmedizin	42,6	42,4	42,7	40,5	43,4	49,4
Orthopädie	17,0	16,4	17,3	17,6	18,2	12,6
Hausarzt innere Medizin	16,9	15,7	17,6	14,1	18,9	24,3
Chirurgie	7,2	7,9	6,8	8,4	6,5	4,1
Zahnheilkunde	6,3	7,7	5,6	8,7	3,8	1,6
unbekannt	3,6	4,1	3,4	4,2	3,0	2,7
Anästhesiologie	1,3	1,0	1,4	1,3	1,3	1,0
Neurologie	0,8	0,7	0,9	0,8	1,0	0,7
physikalische/rehabilitative Medizin	0,8	0,7	0,9	0,8	0,9	0,5
innere Medizin	0,6	0,5	0,6	0,4	0,7	1,2
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	0,4	0,4	0,4	0,6	0,1	0,1
sonstige Fachgebiete	2,5	2,6	2,5	2,8	2,3	2,0

Quelle: BARMER-Daten 2017–2021; BARMER-Versicherte ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit neu angesetzter Opioidtherapie in 2019, durchgängig versichert 2017 bis 2021, gesamt n = 142.598, Männer n = 49.759, Frauen n = 92.839

Orthopädinnen und Orthopäden sind die zweitgrößten Initiatoren einer Opioidtherapie, wobei sich jedoch ihr Verordnungsanteil bei den ab 80-Jährigen verringert. Ebenfalls eine relevante Rolle spielen die Fachgebiete Chirurgie und Zahnheilkunde. Ärztinnen und Ärzte dieser Fachgebiete setzen die Opioidtherapie etwas häufiger bei Männern an, und mit steigendem Alter der Patientinnen und Patienten spielen sie eine geringere Rolle.

### 2.5.2.2 Wie viele Ärztinnen und Ärzte verordnen die Schmerztherapie und Gesamtmedikation bei Opioidpatienten?

Je größer die Anzahl verordnender Ärzte ist, desto höher ist das Risiko von Patientengefährdung durch Fehler beim Informationstransfer und der Behandlungskoordination (Sovran et al., 2020). Die Kenntnis der Gesamtmedikation ist für die Ärztin oder den Arzt Voraussetzung für die Gewährleistung von Arzneimitteltherapiesicherheit. Für Patientinnen und Patienten mit Langzeitopioidthherapie über zumindest zwei Jahre nach Neubeginn der Therapie im Jahr 2019 wurde untersucht, wie viele Ärztinnen und Ärzte an der Verordnung der Gesamtmedikation beteiligt waren.

Doch zunächst zur Verordnung der Schmerzmedikation: Untersucht wurde, wie viele Arztpraxen innerhalb von zwei Jahren nach Beginn einer langfristigen Opioidtherapie an der Verordnung der Schmerzmedikation beteiligt waren. Nur ein Viertel der Patientinnen und Patienten (27,3 Prozent) erhielt Verordnungen von Schmerzmitteln nur von einer Ärztin oder einem Arzt, wobei die Verordnung von Opioiden und Nichtopioiden gemeinsam betrachtet wird. Ein Drittel wurde von zwei Ärztinnen oder Ärzten, ein weiteres Viertel von drei Ärztinnen oder Ärzten medikamentös behandelt. Jede fünfte Patientin beziehungsweise jeder fünfte Patient wurde von vier oder mehr Ärztinnen oder Ärzten mit Schmerzmitteln therapiert. Über alle Altersgruppen betrachtet, lag die mittlere Anzahl an Schmerzmittel verordnenden Praxen bei 2,5. Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind gering. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, eine immer aktuelle und vollständige Übersicht über die Gesamtmedikation sicherzustellen, um Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) zu ermöglichen.

Nur 1/4 der Patientinnen und Patienten (27,3 %) erhielt Verordnungen von Schmerzmitteln nur von einer Ärztin bzw. einem Arzt.

Jeder 5. Versicherte wurde durch 4 oder mehr Ärztinnen bzw. Ärzte mit Schmerzmitteln therapiert.

Nun zu den Verordnenden der übrigen Arzneimittel: Es zeigt sich, dass nur etwa jede zehnte Patientin beziehungsweise jeder zehnte Patient (9,2 Prozent) Arzneimittelverordnungen ausschließlich von einem Arzt oder einer Ärztin erhalten hat. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten (55,3 Prozent) wurden durch vier oder mehr Praxen mit Arzneimitteln behandelt. Fehlerfreier Informationstransfer zur Arzneimitteltherapie und Behandlungscoordination ist damit eine wichtige Voraussetzung für die Gewährleistung von AMTS.

Die Anzahl verordnender (Tabelle 2.20) und behandelnder (Tabelle 2.21) Praxen war bei Männern und Frauen annähernd gleich. Nur in der Altersgruppe bis 64 Jahre waren bei den Frauen etwas mehr Praxen beteiligt. Die Anzahl der zur Verordnung beziehungsweise zur Behandlung aufgesuchten Arztpraxen nahm mit zunehmendem Alter ab. Waren bei inzidenten Opioidpatientinnen und -patienten mit Langzeittherapie in der Altersgruppe bis 64 Jahre im Mittel noch 2,8 Praxen an der Schmerzmittelverordnung, 4,6 Praxen an der Gesamtverordnung und 12,2 Praxen an der Behandlung beteiligt, sanken diese Werte auf 2,3, 3,7 beziehungsweise 8,6 Praxen bei den ab 80-Jährigen.

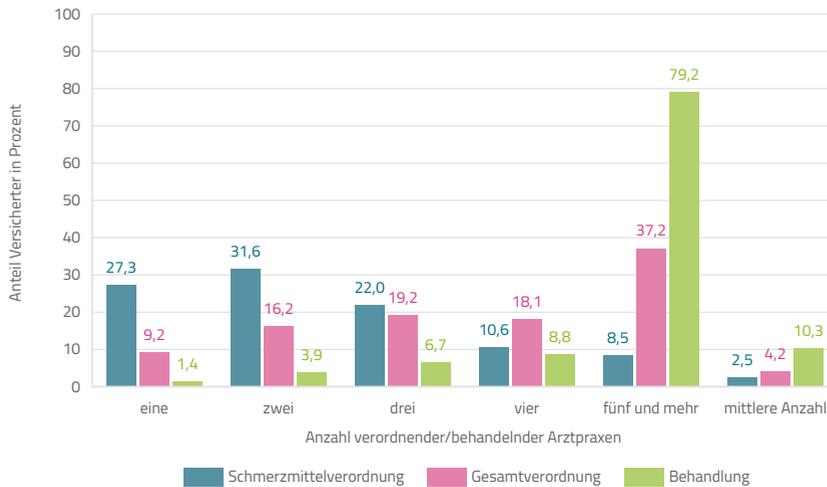
**Tabelle 2.20: Mittlere Anzahl verordnende Arztpraxen bei inzidenten Opioidpatientinnen und -patienten in 2019 mit Langzeitopioidtherapie in zwei Jahren ab Inzidenz**

Geschlecht	mittlere Anzahl verordnende Arztpraxen im in den ersten beiden Jahren ab Inzidenz nach Altersgruppen in Jahren							
	Schmerzmittelverordnung*				Gesamtverordnung			
	gesamt	18–64	65–79	ab 80	gesamt	18–64	65–79	ab 80
Männer	2,5	2,7	2,4	2,2	4,2	4,2	4,2	3,8
Frauen	2,5	2,9	2,4	2,3	4,2	4,9	4,2	3,7
gesamt	2,5	2,8	2,4	2,3	4,2	4,6	4,2	3,7

\*Nichtopioide und Opioide

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Langzeitopioidtherapie in zwei Jahren ab Inzidenz in 2019, durchgängig versichert 2017 bis 2021, gesamt n = 7.189, 18–64 Jahre n = 2.408, 65–79 Jahre n = 2.189, ab 80 Jahre n = 2.592

**Abbildung 2.14: Anzahl an der Schmerzmittel- und Gesamtverordnung sowie der Behandlung beteiligte Arztpraxen bei inzidenten Opioidpatientinnen und -patienten in 2019 mit Langzeitopioidthherapie in zwei Jahren ab Inzidenz**



Quelle: BARMER-Daten 2017–2021; Schmerzmittelverordnung: Nichtopioid- und Opioid-  
BARMER-Versicherte ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Langzeitopioidthherapie in zwei Jahren ab Inzidenz in 2019, durchgängig versichert 2017 bis 2021, gesamt n = 7.189, Männer n = 2.024, Frauen n = 5.165

### 2.5.2.3 Wie viele Praxen behandeln Patientinnen und Patienten mit Opioidtherapie?

Informationstransfer muss natürlich nicht nur zwischen den Arzneimittel verordnenden Praxen, sondern zwischen allen behandelnden Ärztinnen und Ärzten erfolgen. Es wurde daher ergänzend untersucht, wie hoch die Anzahl behandelnder Arztpraxen bei Patientinnen und Patienten mit langfristig erfolgreicher Opioidtherapie in den beiden Jahren nach Beginn der Opioidtherapie ist.

Es zeigt sich, dass über alle Altersgruppen und bei beiden Geschlechtern etwa zehn Arztpraxen an der Behandlung beteiligt sind und sich untereinander abstimmen und informieren sollten. Dies macht verständlich, dass Fehler bei der Behandlungskoordination eine wichtige Ursache vermeidbarer Schädigung von Patientinnen und Patienten sind (Rudin & Bates, 2014; Schwappach, 2014).

Über alle Altersgruppen und bei beiden Geschlechtern sind etwa 10 Arztpraxen an der Behandlung beteiligt.

**Tabelle 2.21: Mittlere Anzahl behandelnde Arztpraxen bei inzidenten Opioidpatientinnen und -patienten in 2019 mit Langzeitopioidthherapie in zwei Jahren ab Inzidenz**

Geschlecht	mittlere Anzahl behandelnde Arztpraxen in den ersten beiden Jahren ab Inzidenz nach Altersgruppen in Jahren			
	gesamt	18–64	65–79	ab 80
Männer	10,1	10,4	10,2	9,4
Frauen	10,4	13,5	10,3	8,5
gesamt	10,3	12,2	10,3	8,6

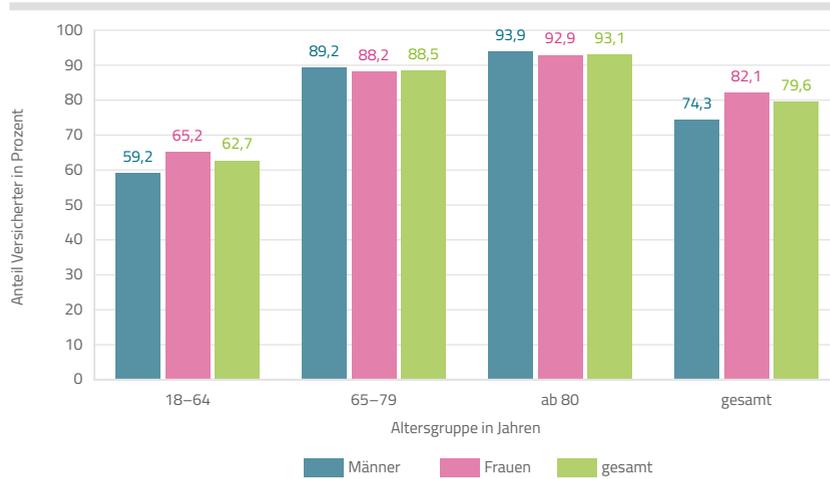
Quelle: BARMER-Daten 2017-2021; BARMER-Versicherte ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Langzeitopioidthherapie in zwei Jahren ab Inzidenz in 2019, durchgängig versichert 2017 bis 2021, gesamt n = 7.189, 18–64 Jahre n = 2.408, 65–79 Jahre n = 2.189, ab 80 Jahre n = 2.592. Praxen mit Fachgebieten Labormedizin, Mikrobiologie, Pathologie ausgeschlossen, da in der Regel kein direkter Patientenkontakt

### 2.5.3 Polypharmazie und Multimorbidität bei nicht-onkologischen Patientinnen und Patienten mit Opioidtherapie

Nicht nur die Zahl der an der Behandlung beteiligten Arztpraxen spielt bei der Arzneimitteltherapiesicherheit eine Rolle, sondern auch die Morbidität und damit verbunden die Multimedikation der Patientinnen und Patienten. Im Folgenden wurde deshalb für Versicherte ohne Tumordiagnose mit mindestens einer Opioidverordnung im Jahr 2021 untersucht, wie häufig bei ihnen im Jahr 2021 Polypharmazie vorlag. Diese wurde definiert als gleichzeitige Behandlung an mindestens einem Tag mit fünf oder mehr Wirkstoffen. Polypharmazie war bei den hier betrachteten Versicherten ab 65 Jahre sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit um die 90 Prozent der Regelfall.

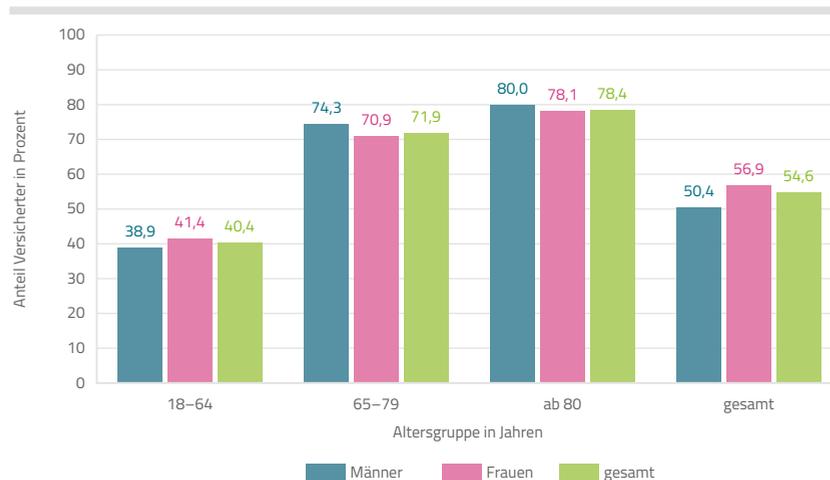
Betrachtet man bei Versicherten mit Neuverordnung eines Opioids im Jahr 2019, wie häufig am Tag des Beginns der Opioidtherapie (Apothekenabgabedatum) bereits Polypharmazie vorlag, also mindestens fünf Wirkstoffe parallel verordnet wurden, war dies über alle Altersgruppen betrachtet bei etwas mehr als der Hälfte der Personen (54,6 Prozent) der Fall. Nicht unerwartet zeigt sich eine Zunahme mit dem Alter.

Abbildung 2.15: Anteil Versicherter mit Opioidtherapie und Polypharmazie in 2021



Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; Polypharmazie: fünf oder mehr Wirkstoffe gleichzeitig mindestens an einem Tag im Jahr 2021. BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Opioidverordnung, gesamt n = 388.095, Männer n = 121.310, Frauen n = 266.785

Abbildung 2.16: Anteil Versicherter mit Polypharmazie bei Beginn der Opioidtherapie im Jahr 2019



Quelle: BARMER-Daten 2017–2021; Polypharmazie: fünf oder mehr Wirkstoffe gleichzeitig am Tag des Beginns der Opioidtherapie (Apothekenabgabedatum) in 2019. BARMER-Versicherte ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit neu angesetzter Opioidtherapie in 2019, durchgängig versichert 2017 bis 2021, gesamt n = 142.598, Männer n = 49.759, Frauen n = 92.839

### 2.5.3.1 Multimorbidität bei Versicherten mit Langzeitopioidthherapie

Multimorbidität wird definiert als gleichzeitiges Vorliegen von drei oder mehr chronischen Krankheiten bei einer Patientin oder einem Patienten (Stirland et al., 2020). Multimorbidität ist ein medizinischer Risikofaktor. Ein systematischer Review mit Metaanalyse zeigte, dass Multimorbidität das Risiko von Medikationsfehlern und vermeidbaren Arzneimittelnebenwirkungen (Panagiotti et al., 2015) und das Risiko für stationäre Krankenhausbehandlung aufgrund von Arzneimittelnebenwirkungen erhöht (Osanlou et al., 2022).

Um einen Eindruck von der Multimorbidität von Versicherten mit Langzeitopioidthherapie im ersten Therapiejahr zu bekommen, wurde untersucht, wie viele unterschiedliche Diagnosegruppen bei ihnen in diesem Zeitraum in mindestens drei von vier Quartalen dokumentiert waren. Es wurden die ab dem Quartal des Beginns der Therapie im Jahr 2019 dokumentierten Diagnosegruppen analysiert. Um Erkrankungen statt Einzeldiagnosen abzubilden, wurden dabei die 241 verschiedenen Krankheitsgruppen des ICD-Kodes verwendet, bei denen dreistellige ICD-Kodes zu sinnvollen Gruppen zusammengefasst sind, zum Beispiel ICD E10-E14 zu „Diabetes mellitus“.

Im Ø haben Patientinnen und Patienten mit Opioidthherapie 13 verschiedene chronische Erkrankungen.

Im Mittel wurden 13 verschiedene chronische Erkrankungen für einen Patienten dokumentiert. Patientinnen und Patienten ab 80 Jahren liegen mit etwa 15 dokumentierten Diagnosen etwas höher, Patienten zwischen 18 und 64 Jahren mit durchschnittlich neun dokumentierten Diagnosen bei Männern und elf Diagnosen bei Frauen etwas darunter. Damit sind Versicherte mit Langzeitopioidthherapie von erheblicher Multimorbidität betroffen.

**Tabelle 2.22: Mittlere Anzahl chronischer Erkrankungen bei inzidenten Opioidpatientinnen und -patienten in 2019 mit Langzeittherapie in einem Jahr ab Inzidenz**

Geschlecht	mittlere Anzahl chronischer Erkrankungen* im ersten Jahr ab Inzidenz nach Altersgruppen in Jahren			
	gesamt	18–64	65–79	ab 80
Männer	11,9	9,4	14,1	15,2
Frauen	13,4	10,9	14,2	14,4
gesamt	12,9	10,2	14,2	14,6

\*Chronisch definiert als Diagnosegruppe beim Versicherten in mindestens drei von vier Quartalen dokumentiert.

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Langzeitopioidthherapie in einem Jahr ab Inzidenz in 2019, durchgängig versichert 2017 bis 2021, gesamt n = 12.690, 18–64 Jahre n = 4.432, 65–79 Jahre n = 4.045, ab 80 Jahre n = 4.213

**Tabelle 2.23: Chronische Erkrankungen (Diagnosegruppen) bei inzidenten Opioidpatientinnen und -patienten in 2019 mit Langzeitopioidthherapie in einem Jahr ab Inzidenz**

ICD-10-Gruppe	Diagnosegruppe	Anteil Versicherter mit der jeweiligen Diagnose* in Prozent		
		gesamt	Männer	Frauen
I10–I15	Hypertonie [Hochdruckkrankheit]	68,6	64,8	70,2
M50–M54	Sonstige Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens	53,1	54,4	52,5
E70–E90	Stoffwechselstörungen	47,7	46,4	48,2
R50–R69	Allgemeinsymptome	47,1	38,5	50,7
M15–M19	Arthrose	44,0	35,4	47,7
Z80–Z99	Personen mit potenziellen Gesundheitsrisiken aufgrund der Familien- oder Eigenanamnese und bestimmte Zustände, die den Gesundheitszustand beeinflussen	42,3	40,2	43,1
M45–M49	Spondylopathien	36,8	35,9	37,2
I30–I52	Sonstige Formen der Herzkrankheit	31,5	29,9	32,2
F40–F48	Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen	29,6	25,7	31,3
F30–F39	Affektive Störungen	29,2	22,8	31,9
E10–E14	Diabetes mellitus	29,2	33,3	27,4
E00–E07	Krankheiten der Schilddrüse	28,9	14,0	35,1
I80–I89	Krankheiten der Venen, der Lymphgefäße und der Lymphknoten, anderenorts nicht klassifiziert	25,3	16,3	29,1
K20–K31	Krankheiten des Ösophagus, des Magens und des Duodenums	24,4	23,2	24,9
R25–R29	Symptome, die das Nervensystem und das Muskel-Skelett-System betreffen	23,6	16,1	26,7
G40–G47	Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems	22,8	22,2	23,1
M40–M43	Deformitäten der Wirbelsäule und des Rückens	22,2	18,2	23,9
J40–J47	Chronische Krankheiten der unteren Atemwege	22,0	21,8	22,0
M70–M79	Sonstige Krankheiten des Weichteilgewebes	21,9	19,6	23,0
E65–E68	Adipositas und sonstige Überernährung	20,8	22,1	20,2
M80–M85	Veränderungen der Knochendichte und -struktur	20,1	6,3	26,0

\*Diagnosegruppen, die bei mindestens 20 Prozent der BARMER-Versicherten mit inzidenter Opioidverordnung 2019 und Langzeitopioidthherapie im ersten Jahr ab Inzidenz ambulant (gesicherte Diagnosen) und stationär (Haupt- und Nebendiagnosen) dokumentiert waren. Chronische Erkrankung: Diagnosegruppe musste beim Versicherten in mindestens drei von vier Quartalen dokumentiert sein.

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Langzeitopioidthherapie in einem Jahr ab Inzidenz in 2019, durchgängig versichert 2017 bis 2021, gesamt n = 12.690, Frauen n = 8.922, Männer n = 3.768

30% der Patientinnen  
und Patienten mit Lang-  
zeitopioidthherapie haben  
neurotische Belastungs-  
und somatoforme Stö-  
rungen und 30%  
affektive Störungen.

In Tabelle 2.23 werden die bei Patientinnen und Patienten mit Langzeitopioidthherapie dokumentierten chronischen Erkrankungen, das bedeutet, die Diagnose lag in drei von vier Quartalen vor, nach Anteil der betroffenen Patientinnen und Patienten dargestellt. Prominent sind Erkrankungen des Bewegungsapparats, die Schmerzen verursachen und damit eine Indikation zur Einleitung einer Opioidthherapie darstellen können: Erkrankungen von Wirbelsäule und Rücken bei rund 53 Prozent, Arthrose bei 44 Prozent und Spondylopathien bei etwa 37 Prozent der Patientinnen und Patienten. Auffällig häufig sind mit rund 30 Prozent neurotische Belastungs- und somatoforme Störungen und mit ebenfalls etwa 30 Prozent affektive Störungen zu finden. Unter affektiven Störungen werden Depression und Manie subsumiert. Studien zeigen eine komplexe Beziehung von Depression und Schmerzen. Einerseits begünstigt eine Depression das Auftreten behandlungsbedürftiger Schmerzen (Higa et al., 2022) sowie eine stärkere Beeinträchtigung durch Schmerzen (Wong et al., 2022). Andererseits ist eine langfristige Behandlung mit Opioiden mit dem neuen Auftreten einer Depression assoziiert (Scherrer et al., 2022).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Patientinnen und Patienten mit Langzeitopioidthherapie auch von Polypharmazie und erheblicher Multimorbidität betroffen sind. Dies stellt die verordnenden Ärztinnen und Ärzte vor die Aufgabe – wie auch bei anderen Erkrankungen –, nicht nur die adäquate Schmerztherapie einzuleiten, sondern auch sicherzustellen, über weitere Medikation und Erkrankungen informiert zu sein, um mögliche Interaktionen und Risiken berücksichtigen zu können.

### 2.5.3.2 Behandlung mit Opioiden plus Antiepileptika

Antiepileptika können bei Schmerzen mit einschließendem Charakter, zum Beispiel Trigeminalneuralgie, postherpetischer Neuralgie und ähnlichen neuropathischen Schmerzen, eingesetzt werden. Die Hemmung gesteigerter Impulsübertragung in nozizeptiven Neuronen wird als verantwortlich für die analgetische Wirkung angenommen. Im Gegensatz dazu beruht die analgetische Wirkung von Pregabalin auf der Hemmung des Calciueinstroms in Neuronen und damit der Hemmung der Freisetzung erregender Neurotransmitter.

Für diesen Report wurde untersucht, welche Opioid-Schmerzmittel gleichzeitig mit Antiepileptika für die Anwendung zur Verfügung standen. Dabei wurde angenommen, dass die Arzneimittel ab dem Tag der Rezepteinlösung in der Apotheke mit einer Tagesdosis eingenommen wurden. Insgesamt wurden 16,3 Prozent der Versicherten mit Opioidtherapie parallel auch Antiepileptika verordnet, in den höheren Altersgruppen mit rund 18 Prozent etwas häufiger als bei den 18- bis 64-Jährigen mit rund 14 Prozent. Dass Patientinnen und Patienten die Antiepileptika aufgrund eines Anfallsleidens und nicht als Co-Analgetika erhalten haben, ist nicht ausgeschlossen, aber quantitativ nachrangig.

16,3% der Versicherten mit Opioidtherapie wurden auch Antiepileptika verordnet.

**Tabelle 2.24: Parallele Verordnung von Opioiden und Antiepileptika im Jahr 2021**

Geschlecht	Versicherte mit Verordnung von Opioiden und Antiepileptika Anteil an Versicherten mit Opioiden nach Altersgruppe in Prozent			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	15,4	12,6	18,9	18,0
Frauen	16,6	14,8	17,9	17,4
gesamt	16,3	13,9	18,2	17,5

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Opioidverordnung in 2021 n = 388.095. Versicherte können auch Nichtopioiden verordnet bekommen haben.

Nachstehend werden Kombinationen dargestellt, die mindestens drei von 1.000 Versicherten mit Opioidverordnung verschrieben wurden. Pregabalin wurde hierbei am weitest häufigsten – und zwar bei insgesamt 38.751 Versicherten – zusammen mit Opioiden verordnet, gefolgt von Gabapentin, das bei 15.809 Versicherten eingesetzt wurde. Deutlich seltener, und zwar bei 4.934 Versicherten der BARMER wurde 2021 Levetiracetam in Kombination mit Opioiden verordnet. Damit erhielten 10,0 Prozent der Versicherten mit Opioidtherapie parallel Pregabalin, 4,1 Prozent Gabapentin und 1,3 Prozent Levetiracetam. Bezogen auf alle BARMER-Versicherten ohne Tumordiagnose betragen die Anteile 0,6, 0,2 und 0,1 Prozent.

Die häufigste Kombination ist Tilidin mit Pregabalin.

**Tabelle 2.25: Die häufigsten parallel verordneten Opioiden und Antiepileptika im Jahr 2021**

ATC-Kode 1	Wirkstoff	ATC-Kode 2	Wirkstoff	Anzahl Versicherte	Anteil an Versicherten mit Opioiden Prozent
N02AX01	Tilidin	N03AX16	Pregabalin	15.319	3,9
N02AA05	Oxycodon	N03AX16	Pregabalin	7.414	1,9
N02AX01	Tilidin	N03AX12	Gabapentin	6.101	1,6
N02AX02	Tramadol	N03AX16	Pregabalin	5.613	1,4
N02AA03	Hydromorphon	N03AX16	Pregabalin	4.693	1,2
N02AB03	Fentanyl	N03AX16	Pregabalin	4.195	1,1
N02AX06	Tapentadol	N03AX16	Pregabalin	4.116	1,1
N02AA05	Oxycodon	N03AX12	Gabapentin	2.788	0,7
N02AX02	Tramadol	N03AX12	Gabapentin	2.584	0,7
N02AE01	Buprenorphin	N03AX16	Pregabalin	2.109	0,5
N02AX01	Tilidin	N03AX14	Levetiracetam	1.908	0,5
N02AA03	Hydromorphon	N03AX12	Gabapentin	1.811	0,5
N02AA01	Morphin	N03AX16	Pregabalin	1.742	0,4
N02AX06	Tapentadol	N03AX12	Gabapentin	1.598	0,4
N02AB03	Fentanyl	N03AX12	Gabapentin	1.546	0,4
N02AB03	Fentanyl	N03AX14	Levetiracetam	1.147	0,3

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; Kombinationen, die mindestens drei von 1.000 Versicherten verordnet wurden. BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Opioidverordnung in 2021 n = 388.095. Versicherte können auch Nichtopioide verordnet bekommen haben.

**Pregabalin:** Zugelassen für die Behandlung neuropathischer Schmerzen und als Zusatztherapie von partiellen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung sowie generalisierte Angststörungen wird Pregabalin fast ausschließlich zur Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt. 19 kontrollierte Studien mit Dosierungen von 300 bis 600 mg pro Tag belegen eine bessere Wirksamkeit als Plazebo (Moore et al., 2009).

**Levetiracetam:** Bewirkt als Zusatztherapeutikum bei therapieresistenten fokalen Epilepsien eine deutliche Senkung der Anfallshäufigkeit bei Erwachsenen und Kindern.

**Gabapentin:** 1995 eingeführt für die Kombinationstherapie von partiellen epileptischen Anfällen mit und ohne Generalisierung erfolgte 2001 die Zulassung für die Behandlung neuropathischer Schmerzen. Untersucht bei Patientinnen und Patienten mit diabetischer Neuropathie wirkte Gabapentin besser als Plazebo und ähnlich wie Amitriptylin (Morello et al., 1999).

Die Kombination von Pregabalin und Gabapentin mit Opioiden ist aber nicht unproblematisch. In einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie, bei der die Fälle und Kontrollen aus der Population einer Kohortenstudie gezogen wurden, welche Daten von 1997 bis 2013 berücksichtigte, war die Mortalität von Patientinnen und Patienten bei einer Kombinationstherapie von Opioiden und Gabapentin im Vergleich zu einer Monotherapie mit Opioiden erhöht: OR 1,99, 95%-KI 1,61–2,47 (Gomes et al., 2017). Die US Food and Drug Administration und die kanadische Gesundheitsbehörde Health Canada haben 2019 vor dem Risiko einer Atemdepression und einer tödlichen Opioidüberdosierung bei einer Kombinationstherapie von Opioiden mit Pregabalin und Gabapentin gewarnt.

In England sind insgesamt 913 tödliche Fälle unter Gabapentin und 2.322 tödliche Fälle unter Pregabalin von 2004 bis 2020 dokumentiert (Kalk et al., 2022). 92 Prozent der verstorbenen Patientinnen und Patienten hatten zusätzliche Opioide eingenommen. Der Mechanismus der in diesen Fällen tödlichen Kombination scheint eine Sensibilisierung für die Opioidwirkung durch Pregabalin und Gabapentin zu sein.

Dass diese riskante Kombination so häufig eingesetzt wird, ist bedenklich. Insbesondere, da eine aktuelle Metaanalyse von 16 Studien zeigt, dass Opioide keine für eine Zulassung durch die Europäische Zulassungsbehörde ausreichende Reduktion neuropathischen Schmerzes bewirken (Sommer et al., 2020).

Antidepressiva werden  
in der Behandlung  
neuropathischer  
Schmerzen eingesetzt.

### 2.5.3.3 Behandlung mit Opioiden und Antidepressiva

Unabhängig von ihrer antidepressiven Wirkung und in niedrigerer Dosis als für diese erforderlich wirken Antidepressiva auf die Schmerzvermittlung auf spinaler Ebene. Therapeutisch werden Antidepressiva daher in der Behandlung neuropathischer Schmerzen, insbesondere bei als brennend empfundenen Schmerzen eingesetzt. Duloxetin hat seit 2006 die Zulassung zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit diabetischer Polyneuropathie. Bei Amitriptylin und Doxepin kann die sedierende Nebenwirkung genutzt werden, die neueren SSRI Clomipramin und Imipramin wirken eher antriebssteigernd.

**Tabelle 2.26: Antidepressiva und ihre Dosierung in der Schmerztherapie**

Antidepressivum	Dosierung in mg/Tag per oral
Amitriptylin	30–150
Clomipramin	30–150
Duloxetin	60–120
Doxepin	30–150
Imipramin	30–150
Mianserin	30–90
Trazodon	100–200
Venlafaxin	75–150

Rund 1/4 der mit einem  
Opioid behandelten  
Versicherten erhielt auch  
ein Antidepressivum.

Vor diesem Hintergrund wurde analysiert, wie häufig Versicherten ohne Tumordiagnose mit Opioidtherapie parallel auch Antidepressiva verordnet wurden. Da die verordnete Dosierung in Routinedaten der Krankenkassen nicht abgebildet ist, lässt sich nicht beurteilen, ob die Kombination wegen gleichzeitig bestehender Depression oder als Co-Analgetikum erfolgte. Insgesamt bekam knapp ein Viertel (24,1 Prozent) der mit einem Opioid behandelten Versicherten auch ein Antidepressivum verordnet, Frauen etwas häufiger als Männer. Der Anteil mit dieser Kombination an Medikamenten war in den verschiedenen Altersgruppen ähnlich.

Tabelle 2.27: Parallele Verordnung von Opioiden und Antidepressiva im Jahr 2021

Geschlecht	Versicherte mit Verordnung von Opioiden und Antidepressiva Anteil an Versicherten mit Opioiden nach Altersgruppe in Jahren in Prozent			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	18,3	17,6	19,5	18,5
Frauen	26,8	26,5	26,4	27,3
gesamt	24,1	22,8	24,3	25,6

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Opioidverordnung in 2021 n = 388.095. Versicherte können auch Nichtopioide verordnet bekommen haben.

Die nachfolgende Tabelle zeigt, wie viele Versicherte 2021 gleichzeitig mit den aufgeführten Kombinationen behandelt wurden, wobei nur Kombinationen berücksichtigt wurden, die mindestens drei von 1.000 Versicherten erhalten haben. Das Opioid, das am häufigsten mit einem Antidepressivum parallel verordnet wurde, war Tilidin. Insgesamt erhielten 10,5 Prozent der mit Tilidin behandelten Versicherten parallel ein Antidepressivum, gefolgt von Tramadol mit 4,1 Prozent. Wenn man umgekehrt die Rangfolge der Antidepressiva, die parallel zu Opioiden verordnet wurden, betrachtet, zeigt sich, dass am häufigsten das Antidepressivum Mirtazapin mit 6,0 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Kombinationstherapie eingesetzt worden ist. Weitere bei mehr als drei Prozent der Versicherten mit Opioidtherapie parallel verordnete Antidepressiva sind Amitriptylin (4,5 Prozent), Citalopram (3,5 Prozent) und Duloxetin (3,1 Prozent).

Am häufigsten wurde  
das Antidepressivum  
Mirtazapin mit Opioiden  
kombiniert.

Tabelle 2.28: Häufigste parallel verordnete Opioiden und Antidepressiva im Jahr 2021

ATC-Kode 1	Wirkstoff	ATC-Kode 2	Wirkstoff	Anzahl Versicherte	Anteil an Versicherten mit Opioiden in Prozent
N02AX01	Tilidin	N06AX11	Mirtazapin	9.644	2,5
N02AX01	Tilidin	N06AA09	Amitriptylin	6.572	1,7
N02AX01	Tilidin	N06AB04	Citalopram	5.969	1,5
N02AX01	Tilidin	N06AX21	Duloxetin	4.454	1,1
N02AX01	Tilidin	N06AB06	Sertralin	3.784	1,0
N02AX01	Tilidin	N06AX16	Venlafaxin	3.720	1,0
N02AB03	Fentanyl	N06AX11	Mirtazapin	3.617	0,9
N02AA05	Oxycodon	N06AX11	Mirtazapin	3.537	0,9
N02AX01	Tilidin	N06AA05	Opipramol	3.360	0,9

ATC-Kode 1	Wirkstoff	ATC-Kode 2	Wirkstoff	Anzahl Versicherte	Anteil an Versicherten mit Opioiden in Prozent
N02AX01	Tilidin	N06AB10	Escitalopram	3.306	0,9
N02AX02	Tramadol	N06AX11	Mirtazapin	3.120	0,8
N02AA05	Oxycodon	N06AA09	Amitriptylin	3.117	0,8
N02AX02	Tramadol	N06AA09	Amitriptylin	2.904	0,7
N02AA03	Hydromorphon	N06AX11	Mirtazapin	2.506	0,6
N02AA05	Oxycodon	N06AX21	Duloxetin	2.246	0,6
N02AX02	Tramadol	N06AB04	Citalopram	2.130	0,5
N02AA05	Oxycodon	N06AB04	Citalopram	2.012	0,5
N02AB03	Fentanyl	N06AB04	Citalopram	1.988	0,5
N02AX01	Tilidin	N06AA06	Trimipramin	1.931	0,5
N02AA03	Hydromorphon	N06AA09	Amitriptylin	1.783	0,5
N02AX01	Tilidin	N06AA12	Doxepin	1.778	0,5
N02AX02	Tramadol	N06AX21	Duloxetin	1.688	0,4
N02AB03	Fentanyl	N06AA09	Amitriptylin	1.645	0,4
N02AX06	Tapentadol	N06AA09	Amitriptylin	1.637	0,4
N02AA01	Morphin	N06AX11	Mirtazapin	1.599	0,4
N02AA03	Hydromorphon	N06AX21	Duloxetin	1.523	0,4
N02AX02	Tramadol	N06AA05	Opipramol	1.519	0,4
N02AX02	Tramadol	N06AX16	Venlafaxin	1.448	0,4
N02AX06	Tapentadol	N06AX11	Mirtazapin	1.436	0,4
N02AX06	Tapentadol	N06AX21	Duloxetin	1.395	0,4
N02AX02	Tramadol	N06AB10	Escitalopram	1.289	0,3
N02AE01	Buprenorphin	N06AX11	Mirtazapin	1.285	0,3
N02AX02	Tramadol	N06AB06	Sertralin	1.281	0,3
N02AA05	Oxycodon	N06AX16	Venlafaxin	1.244	0,3
N02AA03	Hydromorphon	N06AB04	Citalopram	1.214	0,3
N02AB03	Fentanyl	N06AX21	Duloxetin	1.202	0,3
N02AX01	Tilidin	N06AB03	Fluoxetin	1.169	0,3
N02AB03	Fentanyl	N06AB06	Sertralin	1.152	0,3
N02AA05	Oxycodon	N06AB06	Sertralin	1.057	0,3
N02AA05	Oxycodon	N06AB10	Escitalopram	973	0,3

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; Kombinationen, die mindestens drei von 1.000 Versicherten verordnet wurden. BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Opioidverordnung in 2021 n = 388.095. Versicherte können auch Nichtopioide verordnet bekommen haben.

Eine aktuelle Übersicht über 26 systematische Reviews, die insgesamt 156 Studien mit mehr als 25.000 Patientinnen und Patienten betrachtet, kommt zu dem Ergebnis, dass die Evidenz für die analgetische Wirksamkeit von Antidepressiva heterogen ist, da elf Vergleichsstudien positiv und 31 andere ohne Effekt waren (Ferreira et al., 2023).

## 2.5.4 AMTS bei Behandlung nicht-onkologischer Patientinnen und Patienten mit Opioiden

Opiode sind hoch wirksame Schmerzmittel. Sie sind aber bei inadäquater oder unzureichend überwachter Anwendung auch mit großen, vermeidbaren Risiken verbunden. Exemplarisch wurden drei vermeidbare Risikokonstellationen bei der Verordnung von Opioiden untersucht: erstens die mortalitätserhöhende Kombinationsverordnung von Opioiden mit Tranquilizern, zweitens das Risiko für Stuhlverhalt und Darmverschluss durch das Unterlassen der empfohlenen Begleitverordnung von Laxanzien bei Behandlung mit Opioiden und drittens die Prävalenz der nicht bei allen Patientinnen und Patienten erforderlichen Verordnung von Antiemetika bei Therapiebeginn mit Opioiden.

### 2.5.4.1 Therapie mit Opioiden in Kombination mit Tranquilizern

Bei gleichzeitiger Behandlung von Opioiden und beruhigenden Arzneimitteln, sogenannten Tranquilizern, wie Benzodiazepinen, oder Z-Substanzen, wie Zolpidem, kommt es gehäuft zu schweren Nebenwirkungen, der Notwendigkeit von Krankenhausbehandlung und vermehrten Todesfällen. Die gleichzeitige Behandlung mit Opioiden und Tranquilizern ist mit einem erhöhten Risiko für eine Vorstellung in der Notaufnahme oder einer stationären Aufnahme wegen Überdosierung, missbräuchlicher und süchtiger Verwendung und erhöhter Mortalität assoziiert (Dasgupta et al., 2016; Gaither et al., 2016; Marschall et al., 2016; Park et al., 2015). In einer prospektiven amerikanischen Beobachtungsstudie an Seniorenheimbewohnern waren die Todesraten aufgrund von Überdosierungen unter einer Kombinationstherapie von Opioiden und Benzodiazepinen zehnmal höher als unter Opioiden allein (Park et al., 2015).

Opiode sollten nicht mit Tranquilizern kombiniert werden.

Die S2k-Living-Guideline „Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität“ führt daher in der Empfehlung III-4 aus: „In Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien wird empfohlen, Hypnotika und andere Tranquilizer vor Beginn einer Therapie mit opioid-

haltigen Arzneimitteln, insbesondere bei älteren Patienten, zu reduzieren oder abzusetzen (Furlan et al., 2010; Häuser et al., 2020). Ausgenommen sind palliativmedizinische und intensivmedizinische Anwendung“ (Grandt & Gamstätter, 2023).

Wie sieht der Versorgungsalltag aus? Für Versicherte ohne Tumordiagnose mit Opioidverordnung wurde die Häufigkeit einer parallelen Verordnung von Tranquilizern untersucht. Es zeigte sich, dass im Durchschnitt jeder zehnte Patient mit Opioidtherapie diese riskante und gemäß Leitlinie zu vermeidende Kombination erhielt. Obwohl das Risiko bei älteren Patientinnen und Patienten besonders hoch ist, waren es gerade die über 80-jährigen Patienten, die besonders häufig mit Opioiden in Kombination mit Tranquilizern behandelt wurden. Immerhin 15 Prozent der Frauen und 14 Prozent der Männer waren betroffen. Der Anteil liegt insgesamt möglicherweise noch höher, da Privatverordnungen in den Daten nicht vorliegen.

Jeder 10. Versicherte mit Opioidtherapie erhielt gleichzeitig eine Verordnung von Tranquilizern.

**Tabelle 2.29: Verordnung von Opioiden und Tranquilizern im Jahr 2021**

Geschlecht	Versicherte mit Verordnung von Opioiden und Tranquilizern* Anteil an Versicherten mit Opioiden nach Altersgruppen in Prozent			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	8,6	6,2	9,1	14,0
Frauen	11,1	7,6	10,3	15,0
gesamt	10,3	7,0	9,9	14,8

\*Tranquilizer: Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa (ATC-Kodes N05B, N05C ohne pflanzliche Wirkstoffe)

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Opioidverordnung in 2021, gesamt n = 388.095, Männer n = 121.310, Frauen n = 266.785

#### 2.5.4.2 Therapie mit Opioiden ohne Verordnung eines Laxans

Opioidinduzierte Obstipation entwickelt sich bei 40 bis 60 Prozent behandelter Patientinnen und Patienten (Sizar et al., 2023), auch bei Patientinnen und Patienten ohne Tumorerkrankung (Sonohata et al., 2022). Sowohl starke als auch schwache Opiode können diese Nebenwirkung verursachen (Andresen et al., 2018). Die Obstipation kann rasch auftreten oder sich langsam entwickeln, vor allem aber handelt es sich um ein Symptom, das während der gesamten Therapiedauer persistiert (Sizar et al., 2023).

Eine internationale Umfrage unter mit Opioiden behandelten Patientinnen und Patienten zeigte, dass Obstipation als zu erwartende Nebenwirkung nur in etwa bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten (48 Prozent) von der Ärztin oder dem Arzt angesprochen wurde (Varrassi et al., 2021). Obstipation beeinträchtigt die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten so deutlich, dass mehr als 50 Prozent mit nicht-onkologisch bedingter Opioidtherapie die Einnahme der Opiode veränderten (Varrassi et al., 2021). Obstipation ist nicht nur beeinträchtigend, sie ist auch gefährlich. Unbehandelt kann es zu einem Darmverschluss („Ileus“) und der Notwendigkeit stationärer Krankenhausaufnahme kommen (Varrassi et al., 2021). Dieser patientenrelevante Schaden und die damit verbundenen Behandlungskosten sind vermeidbar.

Die mit Therapiebeginn parallel erfolgende prophylaktische Verordnung von Laxanzien ist gemäß Expertenkonsens und Leitlinien indiziert (Crockett et al., 2019a; Crockett et al., 2019b; Hanson et al., 2019). Peripher wirkende  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten (PAMORAs) sind bei unzureichender Wirkung oder Unverträglichkeit der Laxanzien einsetzbar (Pergolizzi et al., 2020) und sind – so ein systematischer Review mit Metaanalyse – wirksam zur Symptomkontrolle (Vijayvargiya et al., 2020).

Eine publizierte Umfrage unter Patientinnen und Patienten mit Opioidtherapie in mehreren Ländern einschließlich Deutschland zeigte, dass von Patientinnen und Patienten mit Opioidtherapie und Obstipation 28 Prozent keine Laxanzien einnahmen, 25 Prozent Laxanzien in unzureichender Dosierung einnahmen und 47 Prozent ausreichend Laxanzien anwendeten (Datto et al., 2016). Der Großteil der Patientinnen und Patienten nahm damit keine oder unzureichend Laxanzien ein, was in der Studie mit einem stärkeren Beschwerdebild assoziiert war (Datto et al., 2016). Ärztinnen und Ärzte unterschätzen dabei das Ausmaß der Beschwerden ihrer Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation häufig (LoCasale et al., 2016).

30% der Patientinnen  
und Patienten mit  
Langzeitopioidthherapie  
erhielten keine  
Verordnung eines  
notwendigen Laxans.

Die Analyse bei Versicherten der BARMER zeigt, dass etwa 70 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Langzeitopioidthherapie ein Laxans verordnet wurde, das heißt, dass 30 Prozent keine Verordnung eines notwendigen Laxans erhalten haben. Alters- und Geschlechtsunterschiede waren hierbei gering. Verordnung bedeutet natürlich noch nicht Einnahme, die anhand von Routinedaten nicht untersucht werden kann. Auch kann nicht ausgewiesen werden, in welchem Umfang die Anwendung von Laxanzien im Rahmen der Selbstmedikation erfolgt, obwohl sie für Opioidpatienten ärztlich verordnet werden können und damit auch durch die GKV erstattet werden.

**Tabelle 2.30: Verordnung von Opioiden und Laxanzien bei Versicherten mit Langzeitopioidthherapie im Jahr 2021**

Geschlecht	Versicherte mit Verordnung von Opioiden und Laxanzien Anteil an Versicherten mit Opioiden nach Altersgruppen in Prozent			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	68,7	63,8	67,8	77,9
Frauen	69,5	61,4	66,0	75,7
gesamt	69,3	62,3	66,5	76,1

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Langzeitopioidthherapie (ohne [Dihydro-]Codein) in 2021, gesamt n = 125.315, Männer n = 34.642, Frauen n = 90.673

Da Ausprägung und Beschwerden der Obstipation nicht anhand von Routinedaten analysiert werden können, wurde für die Analysen als patientenrelevanter Schaden die stationäre Krankenhausbehandlung aufgrund von Stuhlverhalt beziehungsweise Ileus als Hauptbehandlungsdiagnose untersucht. Hierbei wurden Patientinnen und Patienten mit inzidenter und mit langfristiger Opioidtherapie getrennt ausgewertet.

#### 2.5.4.3 Stationäre Behandlung wegen Ileus bei inzidenter Opioidtherapie

Untersucht wurden zunächst Versicherte ohne Tumordiagnose mit neu begonnener Opioidtherapie. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen und Patienten, die vor inzidenter Opioidverordnung durchgängig über zwei Jahre bei der BARMER versichert waren und in den zwölf Monaten vor Therapiebeginn nicht wegen Ileus als Hauptdiagnose stationär behandelt worden sind. Ein Ileus als Hauptbehandlungsdiagnose wurde durch die ICD-Kodes K56.0, K56.4, K56.6, K56.7 identifiziert.

Die Analyse zeigt, dass 44,2 von 100.000 mit Opioiden behandelten Patientinnen und Patienten innerhalb von drei bis 30 Tagen nach inzidenter Opioidverordnung wegen eines Darmverschlusses stationär ins Krankenhaus aufgenommen wurden. Im Vergleich dazu wurden nur 8,8 Patientinnen und Patienten von 100.000 mit inzidenter nichtopioider Schmerztherapie im gleichen Zeitraum wegen Ileus stationär behandelt. Die Daten weisen auf ein etwa fünffach höheres Risiko des Auftretens eines Ileus bei Versicherten mit Opioidtherapie im Vergleich zu mit Nichtopioiden behandelten Versicherten hin, auch wenn die Ergebnisse nicht für mögliche Einflussfaktoren, wie zum Beispiel das etwa zehn Jahre geringere Durchschnittsalter der Nichtopioidpatientinnen und -patienten, korrigiert wurden.

44,2 von 100.000 mit Opioiden behandelten Patientinnen und Patienten wurden innerhalb von 3 bis 30 Tagen nach inzidenter Opioidverordnung wegen eines Darmverschlusses stationär ins Krankenhaus aufgenommen.

**Tabelle 2.31: Häufigkeit stationärer Behandlung wegen Ileus bei inzidenter Opioidtherapie**

Art der inzidenten Schmerztherapie	stationär wegen Hauptdiagnose Ileus (Tag 3–Tag 30)
Opioid	44,2 pro 100.000 Patientinnen und Patienten
Nichtopioid	8,8 pro 100.000 Patientinnen und Patienten

Quelle: BARMER-Daten 2016–2021; stationärer Krankenhausaufenthalt mit Hauptdiagnose ICD-Kodes K56.0, K56.4, K56.6, K56.7 innerhalb von 3 bis 30 Tagen nach inzidenter Verordnung. BARMER-Versicherte ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit inzidenter Verordnung in den Jahren 2018 bis 2020, durchgängig versichert im Beobachtungszeitraum; inzidente Opioidverordnung (ohne [Dihydro-]Codein) n = 407.008, inzidente Nichtopioid-Verordnung n = 1.631.958

Wie internationale Studien andeuten (Datto et al., 2016), ist auch in dem untersuchten Kollektiv die Verordnung eines Laxans allein keine ausreichend wirksame Maßnahme der Risikokontrolle. Von den inzidenten Opioidpatienten ohne Verordnung eines Laxans wurden 49,1 pro 100.000, von denen mit Verordnung eines Laxans 41,0 pro 100.000 wegen Ileus stationär behandelt. Offensichtlich sind adhärenzunterstützende Maßnahmen und die Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherstellen der ausreichenden Dosierung erforderlich. Über die Notwendigkeit der Laxanzieinnahme sollten Opioidpatientinnen und -patienten bereits bei Verordnung von der Ärztin oder dem Arzt als auch bei der Arzneimittelabgabe in der Apotheke aufgeklärt werden. Pflegende sollten hierüber auch gut informiert sein.

#### 2.5.4.4 Stationäre Behandlung wegen Ileus bei langfristiger Opioidtherapie im Jahr 2021

Mit etwa 500 stationären Aufnahmen pro 100.000 exponierten Patientinnen und Patienten pro Jahr ist das Risiko für Ileus bei langfristiger Therapie mit Opioiden noch höher als bei Therapiebeginn.

Mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 507,5 stationären Aufnahmen pro 100.000 exponierten Patientinnen und Patienten pro Jahr (umgerechnet 125 Krankenhausaufnahmen pro 100.000 während 90 Tagen) ist das Risiko für Ileus bei langfristiger Therapie mit Opioiden noch höher als in der ersten Zeit nach Therapiebeginn.

**Tabelle 2.32: Häufigkeit stationärer Aufnahmen wegen Ileus pro 100.000 Versicherte mit Langzeitopioidthherapie im Jahr 2021**

Geschlecht	Anzahl pro 100.000 Versicherte mit Krankenhausaufenthalt wegen Ileus* an Versicherten mit Langzeitopioidthherapie** nach Altersgruppen			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	505,2	301,4	487,2	868,0
Frauen	508,4	311,6	477,9	625,6
gesamt	507,5	307,5	480,8	666,3

\*Hauptdiagnose Ileus (ICD-Kode K56.0, K56.4, K56.6, K56.7)

\*\*ohne (Dihydro-)Codein

Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Langzeitopioidthherapie in 2021, gesamt n = 125.315, Männer n = 34.642, Frauen n = 90.673

Die alters- und geschlechtsabhängige Veränderung des Ileus-Risikos zeigt Abbildung 2.17.

Über 80-Jährige haben ein mehr als doppelt so hohes Risiko, einen Ileus zu entwickeln, wie Patientinnen und Patienten bis 64 Jahre.

Die altersabhängige Zunahme des Risikos ist offensichtlich: Über 80-Jährige haben ein mehr als doppelt so hohes Risiko, einen Ileus zu entwickeln, wie Patientinnen und Patienten bis 64 Jahre. Während bis zum 80. Lebensjahr das Risiko bei Frauen und Männern vergleichbar ist, sind Männer ab 80 Jahren deutlich stärker gefährdet (Faktor 1,4). Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit gezielter Interventionen zur Kontrolle dieses vermeidbaren Risikos und identifizieren Hochaltrige, insbesondere Männer, als besonders gefährdete Patientengruppe.

**Abbildung 2.17: Häufigkeit stationärer Aufnahme wegen Ileus pro 100.000 Versicherte mit Langzeitopioidthherapie im Jahr 2021**



Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; stationärer Krankenhausaufenthalt mit Hauptdiagnose ICD-Kodes K56.0, K56.4, K56.6, K56.7 im Jahr 2021. BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Langzeitopioidthherapie (ohne [Dihydro-]Codein) in 2021, gesamt n = 125.315, Männer n = 34.642, Frauen n = 90.673

#### 2.5.4.5 Inzidente Therapie mit Opioiden ohne antiemetische Komedikation

Übelkeit und Erbrechen sind Nebenwirkungen zu Beginn der Behandlung mit Opioiden (Smith & Laufer, 2014). Im Gegensatz zur Obstipation kommt es meist rasch zu einem Sistieren der Beschwerden. Für BARMER-Versicherte mit inzidenter, das heißt neu begonnener Opioidtherapie bei opioidnaiven Patientinnen und Patienten wurde die Häufigkeit der Begleitverordnung von Antiemetika untersucht.

Ob Antiemetika prophylaktisch oder zur Behandlung aufgetretener Übelkeit und Erbrechen verordnet wurden, ist in Routinedaten nicht zu unterscheiden. Während eine Umfrage unter Ärztinnen und Ärzten in Italien zeigt, dass nur 45 Prozent der Befragten angab, prophylaktisch Antiemetika zu Beginn einer Opioidtherapie zu verordnen (Giusti et al., 2019), teilten 85 Prozent befragter Ärztinnen und Ärzte in Japan mit, dies zu tun (Tsu-kuura et al., 2015).

Die Untersuchungen zur Wirksamkeit prophylaktischer Antiemetika sind inkongruent. Während eine prospektiv randomisierte Studie (Tsukuura et al., 2018) und eine weitere Untersuchung zu Ondansetron (Culver et al., 2017) keinen Effekt zeigte, konnte ein anderes Untersuchungszentrum die Wirksamkeit prophylaktischer Antiemetikagabe nachweisen (Ishihara et al., 2010), was durch eine retrospektiven Kohortenstudie bestätigt wurde (Tamura et al., 2021).

Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren, unter anderem weibliches Geschlecht (Cepeda et al., 2003; Kanbayashi & Hosokawa, 2014), kann daher eine prophylaktische Verordnung von Antiemetika erwogen werden.

Es wurde für BAMRER-Versicherte untersucht, wie häufig ihnen bei Beginn einer Opioidtherapie, das heißt im Abstand von bis zu zwei Wochen zum Datum der ersten Einlösung einer Opioidverordnung, antiemetisch wirkende Arzneimittel verordnet wurden. In die Auswertung wurden Antiemetika (ATC-Kodes A04AA, A04AB, A04AD), Prokinetika (A03FA), die Neuroleptika Haloperidol, Chlorpromazin und Levopromazin (N05AD01, N05AA01/-02), Dexamethason (H02AB02/-BX02), Olanzapin (N05AH03/-53) und Lorazepam (N05BA06/-56) einbezogen. Es zeigte sich, dass in allen Alters- und Geschlechtsgruppen nur rund jeder zwanzigste Patient ein Antiemetikum verordnet bekam, Frauen geringfügig häufiger als Männer.

Nur rund jeder 20. betroffene Person wurde mit Beginn einer Opioidtherapie ein Antiemetikum verordnet.

**Tabelle 2.33: Verordnung von antiemetisch wirkenden Arzneimitteln bei Neubeginn einer Therapie mit Opioiden in den Jahren 2018 bis 2020**

Geschlecht	Versicherte mit antiemetisch wirkenden Arzneimitteln bei Neubeginn einer Therapie mit Opioiden nach Altersgruppen in Prozent			
	gesamt	18–64	65–79	80+
Männer	4,2	4,0	4,2	5,4
Frauen	5,2	4,6	5,0	6,4
gesamt	4,8	4,4	4,8	6,2

Quelle: BARMER-Daten 2016–2021; Einlösung einer Verordnung von antiemetisch wirkenden Arzneimitteln mit Abstand von bis zu zwei Wochen zur Einlösung der inzidenten Opioidverordnung (ohne [Dihydro-]Codein). BARMER-Versicherte ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Opioidneuerordnung in den Jahren 2018 bis 2020, gesamt n = 407.008, Männer n = 143.046, Frauen n = 263.962

## 2.6 Zusammenfassung

Schmerztherapie bei BARMER-Versicherten ohne onkologische Diagnose ist das Schwerpunktthema des diesjährigen Arzneimittelreports. Wie häufig erfolgt eine ärztlich verordnete Schmerztherapie? Im Jahr 2021 hat immerhin rund jeder dritte Versicherte mindestens eine Schmerzmittelverordnung erhalten, knapp sechs Prozent erhielten sogar eine Langzeittherapie, das heißt über mehr als 91 Tage und mehr als 91 Tagesdosen. Opioide werden nicht nur bei Tumorpatienten und -patientinnen verordnet. Knapp sechs Prozent der Versicherten ohne Hinweis auf einen Tumor erhielten ebenfalls Opioide. 1,4 Prozent der Versicherten haben sogar sowohl in 2021 als auch in den vier Jahren davor Opioidverordnungen erhalten.

In der Medizin hat es sich bewährt, die Behandlung von Erkrankungsgruppen, wie zum Beispiel von onkologischen Erkrankungen, oder die Behandlung von Erkrankungen eines Organsystems, wie zum Beispiel des Herz-Kreislauf-Systems oder des Magen-Darm-Traktes, hierauf spezialisierten Ärztinnen und Ärzten zu übertragen. Nicht nur, dass die Menge und die Geschwindigkeit der Zunahme des medizinischen Wissens diese Spezialisierung erfordert, auch ist größere klinische Erfahrung mit einem Krankheitsbild mit besseren Behandlungsergebnissen assoziiert.

Die Daten zeigen, dass Schmerz und Schmerztherapie so weit verbreitet sind, dass man erwarten könnte, dass die Behandlung auch hier von einer darauf spezialisierten Facharztgruppe, den Schmerztherapeutinnen und -therapeuten, durchgeführt würde. Tatsächlich – so die Ergebnisse der Analysen – wird aber selbst die Behandlung mit Opioiden überwiegend von Hausärztinnen und Hausärzten eingeleitet. Zusammen mit den hausärztlich tätigen Internistinnen und Internisten sind sie für 59,5 Prozent aller Erstverordnungen verantwortlich, bei Patientinnen und Patienten ab 80 Jahren sogar für 73,7 Prozent der neu begonnenen Opioidverordnungen. Der Grund dafür ist, dass Schmerz nicht ein eigenständiges Krankheitsbild, sondern ein Symptom verschiedenster Erkrankungen ist. Schmerz wird daher überwiegend nicht von darauf spezialisierten Facharztgruppen, sondern von den Ärztinnen und Ärzten der Fachgebiete, in welche die schmerzauslösenden Erkrankungen fallen, behandelt.

Schmerztherapie ist dabei nicht einfach, denn alle Schmerzmittel sind bei inadäquater Anwendung mit einem hohen Risiko patientenrelevanten Schadens verbunden. Eine risikofreie medikamentöse Schmerztherapie gibt es nicht. Risikoerhöhend wirkt, dass Schmerzpatientinnen und -patienten – wie die vorgelegten Analysen zeigen – besonders vulnerable Patientinnen und Patienten sind. Sie sind in der Regel älter und, wie hier für mit Opioiden Behandelte gezeigt, fast immer multimorbid und erhalten häufig bereits Polypharmazie vor Beginn der Schmerztherapie. Fehlerbegünstigend wirkt zudem, dass – vermutlich der Multimorbidität geschuldet – nur ein Viertel der Behandelten (27,3 Prozent) ihre Schmerzmittelverordnungen nur von einem Arzt erhielt. Jede fünfte Patientin beziehungsweise jeder fünfte Patient wurde von vier oder mehr Ärztinnen und Ärzten mit Schmerzmitteln therapiert.

## Vermeidbare Risiken medikamentöser Schmerztherapie

Diese Faktoren erklären, warum medikamentöse Schmerztherapie mit relevanten vermeidbaren Risiken assoziiert ist und Analysen zum besseren Verständnis dieser Risiken wichtig sind. Untersucht wurden dazu verschiedene vermeidbare Risikokonstellationen, wie zum Beispiel:

- Verordnung von NSAR trotz Herzinsuffizienz
- Verordnung von NSAR trotz Niereninsuffizienz
- Verordnung von NSAR in Kombination mit ACE-Hemmern und Diuretika
- Blutungsrisiko durch Kombinationsverordnung von NSAR ohne Magenschutz (zum Beispiel PPI)
- gleichzeitige Behandlung mit Metamizol und Methotrexat
- Verordnung von Opioiden ohne Laxanzien
- Verordnung von Opioiden in Kombination mit Tranquilizern

Die Analysen zeigen sehr wohl, dass Ärztinnen und Ärzte die relevanten vermeidbaren Risiken partiell berücksichtigen und vermeiden, aber nicht in dem Umfang, in dem das nach evidenzbasierten Maßstäben erfolgen sollte.

**Verordnung von NSAR trotz Herzinsuffizienz:** NSAR-bedingte Flüssigkeitsretention erhöht das Risiko der Verschlechterung der Symptomatik der Herzinsuffizienz mit Not-

wendigkeit stationärer Krankenhausbehandlung und signifikant erhöhter Mortalität (Page & Henry, 2000). Fast jeder zehnte Versicherte zwischen 65 und 79 Jahren und jeder fünfte Versicherte mit NSAR-Verordnung ab 80 Jahren hat auch eine dokumentierte Herzinsuffizienz und ist damit einem relevanten vermeidbaren Risiko ausgesetzt.

**Verordnung von NSAR trotz Niereninsuffizienz:** Nichtsteroidale Antirheumatika verschlechtern über die Hemmung der prostaglandinabhängigen Nierendurchblutung die Nierenfunktion und können ein akutes Nierenversagen verursachen. Jeder zehnte Versicherte mit NSAR ab 80 Jahren hat eine dokumentierte Niereninsuffizienz.

**Verordnung von NSAR in Kombination mit ACE-Hemmern und Diuretika:** Die Kombination von Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-blockierenden Arzneimitteln, NSAR und Diuretika geht mit einem hohen Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens einher (Dreischulte et al., 2015). Die Analysen zeigen, dass fast jeder dritte ab 80-jährige (48.587 Versicherte) und fast jeder vierte 65- bis 79-jährige Versicherte (80.237 Versicherte) mit Verordnung eines NSAR diese nach Leitlinien zu vermeidende Kombination erhält (Grandt & Gamstätter, 2023).

**Blutungsrisiko durch Kombinationsverordnung von NSAR ohne Protonenpumpenhemmer (PPI):** Die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch NSAR begünstigt das Auftreten von Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt (Monteiro, Silvestre, Duarte & Alves, 2022). Dieses Risiko wird durch Kombination mit Arzneimitteln wie Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern und Glukokortikoiden relevant erhöht. Risikoreduzierend und empfohlen wird die begleitende Verordnung der magensäurehemmenden Protonenpumpeninhibitoren. Dies erfolgt aber nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten:

- 40 Prozent der mit NSAR und Antikoagulanzen behandelten Patientinnen und Patienten erhielten keine Verordnung eines PPI.
- 40 Prozent der Versicherten mit Verordnung von NSAR und Thrombozytenaggregationshemmern erhielten keinen PPI.
- 40 Prozent der Versicherten mit Verordnung von NSAR und Glukokortikoiden erhielten keinen PPI.

**Kombination von Metamizol mit Methotrexat:** Die Analyse der EudraVigilance-Datenbank zeigt ein 4,5-fach erhöhtes Risiko für Agranulozytosen im Vergleich zu Metamizol allein, das bei ab 80-Jährigen sogar 8,1-fach erhöht ist (Bagatini et al., 2011; Hoffmann et al., 2020). 1,1 Prozent der BARMER-Versicherten (10.083 Versicherte) erhielten gleichzeitig Verordnungen von Methotrexat, wobei 22,4 Prozent dieser Versicherten (2.255 Versicherte) 80 Jahre und älter waren.

**Verordnung von Opioiden ohne Laxanzien:** Laxanzien sind gemäß Expertenkonsens und Leitlinien bei Opioidtherapie langfristig und bereits prophylaktisch indiziert (Crockett et al., 2019a; Crockett et al., 2019b; Hanson et al., 2019). Die Analyse zeigt, dass 30 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Langzeitopioidthherapie keine Verordnung eines Laxans erhalten haben.

**Verordnung von Opioiden in Kombination mit Tranquilizern:** Bei gleichzeitiger Behandlung von Opioiden und beruhigenden Arzneimitteln, sogenannten Tranquilizern, wie Benzodiazepinen, oder Z-Substanzen, wie Zolpidem, kommt es gehäuft zu schweren Nebenwirkungen, der Notwendigkeit von Krankenhausbehandlung und vermehrten Todesfällen (Dasgupta et al., 2016; Gaither et al., 2016; Marschall et al., 2016; Park et al., 2015). Es zeigte sich, dass im Durchschnitt jeder zehnte Patient beziehungsweise jede zehnte Patientin mit Opioidtherapie (40.121 Versicherte) diese riskante und gemäß Leitlinie zu vermeidende Kombination erhielt.

## Vermeidbare Schäden durch medikamentöse Schmerztherapie

Welcher patientenrelevante Schaden tatsächlich aus den in Kauf genommenen prinzipiell vermeidbaren und gemäß Leitlinien zu vermeidenden riskanten Arzneimittelkombinationen beziehungsweise Arzneimittel-Erkrankungs-Kombinationen resultiert, kann anhand von Routinedaten von Krankenkassen nicht adäquat beurteilt werden. Nachfolgend wird exemplarisch anhand der Agranulozytose unter Metamizol und dem Darmverschluss (Ileus) unter Opioiden ohne Begleitverordnung eines Laxans nach Signalen für patientenrelevanten Schaden gesucht. Hierbei wird die stationäre Krankenhausbehandlung als Folge und als gut in Routinedaten identifizierbares Signal als Aufgreifkriterium genutzt.

## Agranulozytose unter Metamizol

Eine nicht repräsentative Umfrage unter Hausärztinnen und Hausärzten und hausärztlich tätigen Internistinnen und Internisten im Rahmen einer Fortbildung ergab, dass acht von zehn Befragten die Inzidenz der Agranulozytose bei Therapie mit Metamizol mit höchstens 10 pro 1.000.000 Exponierten einschätzten. Jeder vierte nahm die Häufigkeit mit 1 pro 1.000.000 an.

Untersucht wurde für diesen Report die Inzidenz der Agranulozytose bei Versicherten zu Beginn einer Metamizol-Behandlung und während einer längerfristig laufenden Metamizol-Behandlung. Bei den inzidenten Metamizol-Empfängerinnen und -Empfängern 2018 bis 2020 hatten im Durchschnitt der drei Jahre 28 pro 1.000.000 Exponierter eine stationäre Krankenhausbehandlung mit der Krankenhaushauptdiagnose Agranulozytose, im Vergleich zu 3 pro 1.000.000 bei mit anderen Schmerzmitteln erstmals behandelten Patientinnen und Patienten. Drei der 35 betroffenen Patientinnen und Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthalts beziehungsweise innerhalb von zwei Wochen nach Entlassung. Hochgerechnet auf Deutschland sind damit pro Jahr etwa 120 stationäre Behandlungen wegen Metamizol-induzierter Agranulozytose und etwa zehn Todesfälle nach Beginn einer Behandlung mit Metamizol anzunehmen. Agranulozytosen, die nicht zur stationären Aufnahme führen, sind nicht erfasst, so dass das Risiko vermutlich unterschätzt wird.

Bezieht man auch die Patientinnen und Patienten mit längerfristiger Metamizol-Therapie in die Analyse ein, liegt im Jahr 2021 die Häufigkeit einer stationären Krankenhausbehandlung wegen Agranulozytose bei 40 pro 1.000.000 exponierter Patientinnen und Patienten – im Vergleich zu 9 pro 1.000.000 bei Behandlung mit anderen Schmerzmitteln.

Dramatisch risikoe erhöhend wirkt die Kombination Metamizol plus Methotrexat. Jede vierte Patientin beziehungsweise jeder vierte Patient, die oder der wegen Metamizol assoziierter Agranulozytose stationär aufgenommen wurde, erhielt gleichzeitig Methotrexat.

## Ileus unter Opioidtherapie ohne Laxans-Begleitverordnung

Die Analyse zeigt, dass 30 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Langzeitopioidtherapie keine Verordnung eines Laxans erhalten haben. Alters- und Geschlechtsunterschiede waren hierbei gering.

Bei inzident mit Opioiden behandelten Patientinnen und Patienten zeigt die Analyse, dass 44,2 von 100.000 innerhalb von drei bis 30 Tagen nach Einlösung der inzidenten Opioidverordnung wegen eines Darmverschlusses stationär ins Krankenhaus aufgenommen wurden. Im Vergleich dazu wurden nur 8,8 Patienten von 100.000 mit inzidenter nichtopioider Schmerztherapie im gleichen Zeitraum wegen Ileus stationär behandelt. Die Daten weisen auf ein etwa fünffach höheres Risiko des Auftretens eines Ileus bei Versicherten mit Opioidtherapie im Vergleich zu mit Nichtopioiden behandelten Versicherten hin.

Mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 507,5 stationären Aufnahmen pro 100.000 exponierten Patienten pro Jahr ist das Risiko für Ileus bei langfristiger Therapie mit Opioiden noch höher als in der ersten Zeit nach Therapiebeginn. Über 80-Jährige haben mehr als doppelt so häufig einen Ileus entwickelt (666,3:100.000 pro Jahr) wie Versicherte bis 65 Jahre (307,5:100.000 pro Jahr). Männer sind ab 80 Jahren deutlich stärker gefährdet (Faktor 1,4: 868,0:100.00 vs. 625,6:100.000).

Nun bedeutet Verordnung von Laxanzien noch nicht ihre Einnahme und ausreichende Dosierung. Eine publizierte Umfrage unter Patientinnen und Patienten mit Opioidtherapie in mehreren Ländern einschließlich Deutschland zeigte, dass von Patientinnen und Patienten mit Opioidtherapie und Obstipation 28 Prozent keine Laxanzien einnahmen, 25 Prozent Laxanzien in unzureichender Dosierung einnahmen und 47 Prozent der Patientinnen und Patienten ausreichend Laxanzien anwendeten (Datto et al., 2016). Wie internationale Studien andeuten (Datto et al., 2016), ist auch in dem untersuchten Kollektiv die Verordnung eines Laxans allein keine ausreichend wirksame Maßnahme der Risikokontrolle. Von den im Report untersuchten inzidenten Opioidpatientinnen und -patienten ohne Verordnung eines Laxans wurden 49,1 pro 100.000, von denen mit Verordnung eines Laxans 41,0 pro 100.000 wegen Ileus stationär behandelt. Offensichtlich sind adhärenzunterstützende Maßnahmen, die Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherstellen der ausreichenden Dosierung erforderlich.

## Handlungsempfehlungen zur Verbesserung von Qualität und Sicherheit der Schmerztherapie nicht-onkologischer Patientinnen und Patienten

Die Analysen zeigen eindeutig, dass Schmerztherapie nicht ein selten erforderliches Therapieprinzip ist, sondern einen großen Teil der Versicherten betrifft, und dass Schmerztherapie nicht nur akut, sondern häufig über mehrere Monate oder sogar Jahre erfolgt – wohlbemerkt bei Patientinnen und Patienten ohne onkologische Diagnose, auf die sich die Analysen fokussierten. Dies trifft auf nichtopioider Schmerzmittel und Opioider gleichermaßen zu.

Schmerztherapie ist eine durch komplexe Therapieentscheidungen und relevante Risiken aller Schmerzmittel geprägte Behandlung. Eine risikofreie medikamentöse Schmerztherapie gibt es nicht. Und so müssen Ärztinnen und Ärzte verschiedene Risiken für die jeweilige betroffene Person gegeneinander abwägen und unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Faktoren und der Patientenpräferenzen die richtigen Schmerzmittel auswählen. Nicht nur die Verordnungsentscheidung, auch die Organisation von Kontrollen unter Therapie und das regelmäßige Prüfen fortbestehender Indikation und Wirksamkeit sind zu gewährleisten.

Gerade weil Entscheidungen zur medikamentösen Schmerztherapie immer ein Abwägen zwischen verschiedenen Risiken impliziert, sollte sichergestellt werden, dass die bestmöglichen Voraussetzungen für eine adäquate patientenindividuelle Risiko-Nutzen-Abwägung gegeben sind.

Folgende risikoerhöhende Faktoren sind dabei zu betrachten:

1. fehlende Kenntnis der Gesamtmedikation und Patientenfaktoren
2. fehlende Kenntnis oder falsche Einschätzung der Risiken
3. unzureichende Abstimmung wegen der Komplexität des Behandlungsgefüges
4. unzureichende Aufklärung und Schulung von Patientinnen und Patienten
5. zu hoher Zeitbedarf für Informationsbeschaffung und AMTS-Prüfung

Wirksame Lösungen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie bei medikamentöser Schmerztherapie sollten diese Risikofaktoren adressieren.

1. **Vollständiger, aktueller Medikationsplan und relevante medizinische Vorgeschichte, verfügbar für alle Behandelnden und Patientinnen und Patienten**

Der bestimmungsgemäße Gebrauch von Arzneimitteln und AMTS sind ohne Kenntnis der Gesamtmedikation nicht zu gewährleisten. Ein für alle Behandelnden und Patientinnen und Patienten verfügbarer, inhaltlich aktueller, korrekter und vollständiger elektronischer Medikationsplan ist sicherzustellen und sollte in der ePA liegen.

2. **Hinweise auf vermeidbare Risiken und Empfehlungen zum Risikomanagement für Ärztinnen und Ärzte bei der Verordnung und bei der Prüfung von Schmerztherapie**

Elektronische Unterstützung des Arztes bei der Verordnung darf sich nicht auf die Prüfung auf Risiken durch Wechselwirkungen oder Dosierungsfehler beschränken. Vielmehr soll sie evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapie geben, wie dies im Innovationsfondsprojekt AdAM erfolgreich in Kooperation mit medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und digitaler Unterstützung realisiert wurde (Grandt et al., 2022). Mehr als 75 randomisierte Studien und mehr als zehn systematische Reviews werden täglich in medizinischen Fachzeitschriften publiziert (Bastian et al., 2010). Ohne Unterstützung ist es für den einzelnen Arzt beziehungsweise die einzelne Ärztin unmöglich, hier auf dem aktuellen Stand des Wissens zu bleiben.

3. **Elektronische Unterstützung der Dokumentation und Kommunikation von Therapieentscheidungen zwischen Behandelnden**

Fehler beim Informationstransfer und der Koordination zwischen Behandelnden sind eine wichtige Quelle vermeidbaren Risikos (Schwappach, 2014; Wright et al., 2011). Asynchrone elektronische Kommunikation ist erforderlich sowie die Dokumentation von Behandlungsentscheidungen, einsehbar für alle am Behandlungsprozess Beteiligten.

#### 4. Bessere Information über und Einbeziehung von Patientinnen und Patienten in das Risikomanagement der Schmerztherapie

Am Beispiel der Obstipation durch Opiode lässt sich das verdeutlichen. Eine internationale Umfrage unter mit Opioiden behandelten Patientinnen und Patienten zeigte, dass Obstipation als zu erwartende Nebenwirkung nur in etwa bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten (48 Prozent) vom Arzt oder der Ärztin angesprochen wurde (Varrassi et al., 2021). Eine publizierte Umfrage unter Patientinnen und Patienten mit Opioidtherapie in mehreren Ländern einschließlich Deutschland zeigte, dass von Patientinnen und Patienten mit Opioidtherapie und Obstipation 28 Prozent keine Laxanzien einnahmen, 25 Prozent Laxanzien in unzureichender Dosierung einnahmen und nur 47 Prozent der Patientinnen und Patienten ausreichend Laxanzien anwendeten (Datto et al., 2016). Information und Einbezug der Patientinnen und Patienten sind hier notwendig, um vermeidbare Risiken auszuschalten.

Das gilt auch für das Risiko der Agranulozytose unter Metamizol. Zur Risikominimierung sollten Patientinnen und Patienten auf die häufigen Symptome einer Agranulozytose hingewiesen werden. Infektionszeichen, Halsschmerzen, Muskelschmerzen und Schleimhautulzera sind typische Zeichen (Andrade et al., 2016). Wer Metamizol einnimmt, sollte das Risiko und die hinweisenden Symptome kennen und verstehen, dass das Unterbrechen der Einnahme und das umgehende Aufsuchen ärztlicher Behandlung notwendig sind (Stamer et al., 2017). Eine Empfehlung, die sich auch in den Fachinformationen der Metamizol enthaltenden Arzneimittel findet, aber Patientinnen und Patienten häufig nicht bekannt oder bewusst ist. Hierauf sollte in der Arztpraxis bei der Verordnung, aber auch in der Apotheke bei Abgabe des Arzneimittels dringend hingewiesen werden. Auch Pflegekräfte sollten über diese Symptome informiert sein.

#### 5. Effiziente digitale Unterstützung der medikamentösen Schmerztherapie und ihrer AMTS-Prüfung

Dass digitale Unterstützung der Ärztin beziehungsweise des Arztes zur Gewährleistung von AMTS bei der Verordnung von Arzneimitteln notwendig ist, macht die Anzahl von im letztjährigen Arzneimittelreport ermittelten über 450.000 ambulant verordneten Kombinationen von zwei Arzneimitteln deutlich. Der diesjährige Report unter-

streicht dies durch die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit vermeidbar riskanten Arzneimittelkombinationen in der Schmerztherapie. Die Verordnung von Metamizol in Kombination mit Methotrexat ist hier ein besonders plastisches Beispiel.

Zusammen mit Leistungserbringern und Leistungserbringerorganisationen sowie weiteren Partnern entwickelt die BARMER seit Jahren praxistaugliche Lösungen zur Unterstützung von Arzneimitteltherapie und AMTS und zum Empowerment von Patientinnen und Patienten zur Lösung dieser hier aufgezeigten Probleme.

Weltweit erstmals konnte unter Konsortialführung der BARMER im Innovationsfondsprojekt AdAM im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie für digital unterstütztes Medikationsmanagement bei Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie eine signifikante Reduktion der Mortalität im Vergleich zur Routineversorgung erreicht werden.

Als erste Krankenkasse in Deutschland stellt die BARMER ihren Versicherten automatisiert eine Zusammenfassung der medizinischen Vorgeschichte zur Behandlungsunterstützung in die elektronische Patientenakte ein.

Fehlerfreier Informationstransfer zur Arzneimitteltherapie und Behandlungskoordination sowie Unterstützung der Ärztinnen und Ärzte bei der Verordnung und Prüfung und der Patientinnen und Patienten bei der Anwendung der Schmerzmedikamente sind wichtige Voraussetzungen für die Gewährleistung von AMTS und das Erreichen der Therapieziele.

In den ebenfalls vom Innovationsfonds geförderten und nachfolgend skizzierten Projekten werden Versorgungsforschung zu Schmerztherapie bei Erwachsenen (LOPSTER) und bei Kindern (Feed-bApp) vorangetrieben und neue Versorgungsformen in den Projekten PAIN2020, PAIN2.0, POET-Pain, Rise-uP und SCHMERZ-NETZ (für Kinder) zur Optimierung der Schmerztherapie entwickelt.

Hiermit liefert die BARMER einen wichtigen Beitrag für bestmögliche Behandlung von Schmerzpatientinnen und -patienten.

## 2.7 Innovationsfondsprojekte zum Thema „Schmerz“ mit Unterstützung der BARMER

Mit dem GKV-Versorgungsstärkungsgesetz hat der Gesetzgeber den Innovationsfonds beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingerichtet. Übergeordnetes Ziel ist eine qualitative Weiterentwicklung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland. Die zur Verfügung stehende Fördersumme betrug in den Jahren 2016 bis 2019 jeweils 300 Millionen Euro jährlich. Mit dem Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG) steht für die Jahre 2020 bis 2024 eine jährliche Fördersumme von 200 Millionen Euro zur Verfügung. Hiervon entfallen pro Jahr 160 Millionen Euro auf die Förderung neuer Versorgungsformen. Nach einem zweistufigen Antragsverfahren werden damit Projekte gefördert, die über die bisherige Regelversorgung im Gesundheitswesen hinausgehen.

40 Millionen Euro sind jährlich für die Förderung von Projekten der Versorgungsforschung vorgesehen. Die geförderten Projekte zielen auf einen Erkenntnisgewinn zur Verbesserung der bestehenden Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung ab.

Die BARMER engagiert sich von Beginn an intensiv in Projekten, die mit Mitteln aus dem Innovationsfonds gefördert werden. Einer der Schwerpunkte ist das Thema „Schmerz“. Diesbezügliche Projekte werden nachfolgend vorgestellt.

### Neue Versorgungsformen – Schmerzprojekte für Erwachsene:

#### PAIN2020 (Schmerz: Patientenorientiert. Abgestuft. Interdisziplinär. Netzwerk)

**Status:** Projekt abgeschlossen, Abschlussbericht liegt dem G-BA vor. Seit Projektende stehen BARMER-Versicherten im Projekt untersuchte Leistungen zur interdisziplinären Diagnostik zur Verfügung (A-IMA).

Etwa 27 Prozent der erwachsenen Bevölkerung leiden unter wiederkehrenden und anhaltenden Schmerzen. Oft sind die Betroffenen auch körperlich und psychisch beeinträchtigt, was ihre Lebensqualität stark einschränkt. Um chronische Schmerzen zu vermeiden, müssen die an der Diagnostik und an der Therapie beteiligten Berufsgruppen (Fachärztinnen und -ärzte, Physiotherapeutinnen und -therapeuten und Psychotherapeutinnen und -therapeuten) stärker und rechtzeitig zusammenarbeiten. Zudem sind die

Betroffenen im Umgang mit ihrer Erkrankung besser zu schulen und in die Therapieentscheidungen einzubeziehen.

Das Projekt hat untersucht, ob eine neue Versorgungsform die Versorgungsqualität und -effizienz von Menschen mit Risikofaktoren für chronische Schmerzen verbessern kann.

Ein Element dieser neuen Versorgungsform ist die umfassende Untersuchung der Betroffenen in Form eines interdisziplinären multimodalen Assessments durch ein Team aus ärztlichen, psychologischen und physiotherapeutischen Disziplinen. Sie stellen Diagnosen gemeinsam und erstellen ein nachfolgendes individualisiertes Therapieprogramm. Dieses ambulante interdisziplinäre multimodale Assessment (A-IMA) ist Bestandteil des Vertrags zur besonderen Versorgung, den die BARMER mit der Deutschen Schmerzgesellschaft abgeschlossen hat.

#### **PAIN2.0 (Patientenorientiert.Abstuftet.Interdisziplinär. Netzwerk.Therapie)**

**Status:** laufend (23 Schmerzzentren bundesweit beteiligt); Nachfolgeprojekt von PAIN2020

Ausufernde Diagnostik und ein falscher Einsatz von Medikamenten als primäre Ansätze in einer eher unimodal ausgerichteten Schmerztherapie verschärfen die Situation für Schmerzpatientinnen und -patienten. Die Vermeidung chronischer Krankheitsverläufe stellt ein wesentliches Ziel in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit wiederkehrenden Schmerzen und Chronifizierungsrisiko dar.

PAIN2.0 integriert die Zusammenarbeit verschiedener Behandlergruppen in ein zehnwöchiges ambulantes Therapieprogramm für Patientinnen und Patienten mit Schmerzen und Risikokonstellationen. Diesen geschlossenen Gruppen vermitteln Ärztinnen und Ärzte, Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten sowie Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten individuell angepasste Informationen zum Umgang mit Schmerzen, zu einer verbesserten Körperwahrnehmung und Steigerung der körperlichen Aktivität. Der Ansatz soll dazu beitragen, das eigenverantwortliche Handeln der Betroffenen zu stärken, ihr Wohlbefinden zu steigern und eine (weitere) Schmerzchronifizierung zu vermeiden.

### POET-Pain (Prävention operationsbedingter anhaltender Schmerzen durch Einführung eines perioperativen „Transitional Pain Service“)

**Status:** laufend (sechs Universitätskliniken bundesweit beteiligt)

In Deutschland wurden im Jahr 2017 mehr als sieben Millionen Patientinnen und Patienten stationär operiert. Akute Schmerzen nach Operationen sind ein bekanntes Problem. Weniger Aufmerksamkeit erhalten bisher chronische postoperative Schmerzen – obwohl man weiß, dass diese nach bestimmten Operationen häufig auftreten, etwa bei großen Operationen am Brustkorb oder im Bauchraum. Neben der Art der Operation beeinflussen auch Begleiterkrankungen sowie psychosoziale Faktoren die Entwicklung postoperativer chronischer Schmerzen. Allerdings findet derzeit in der klinischen Praxis weder eine systematische Identifizierung solcher Risikopatienten statt noch der Versuch, in den Prozess der Schmerzchronifizierung präventiv einzugreifen.

Hier setzt das Projekt POET-Pain an. Ein interdisziplinäres Team aus Ärztinnen und Ärzten, Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten, Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten und Pflegekräften soll die Patientinnen und Patienten vor einer geplanten Risikoperation untersuchen und die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Schmerzchronifizierung einschätzen. Auf dieser Basis erstellt das Team einen individuellen und modularen Behandlungsplan für die stationäre Versorgung der Risikopatientinnen und -patienten. Diese werden nach der Operation psychologisch betreut und sollen Selbstkontroll- und Problemlösungsstrategien gegen den Schmerz entwickeln. Zudem werden den Patientinnen und Patienten ein individuell abgestimmtes Physiotherapieprogramm und ein Pflegemodul angeboten. Die Ärztin beziehungsweise der Arzt, die oder der die schmerztherapeutische Versorgung der Patientin beziehungsweise des Patienten in der Klinik koordiniert, steht für Fragen bezüglich der schmerztherapeutischen Nachbehandlung nach der Entlassung aus der stationären Behandlung noch für ein halbes Jahr zur Verfügung. Zusätzlich unterstützt eine eHealth-App die Patientinnen und Patienten bei der Durchführung aller Teilmodule ihrer Nachbehandlung.

### Rise-uP (Rücken innovative Schmerztherapie mit E-Health für unsere Patienten)

**Status:** abgeschlossen; Abschlussbericht verfügbar (G-BA, 2023b), Empfehlung zur Überführung von Ansätzen der neuen Versorgungsform in die Regelversorgung

Rückenschmerzen sind zum Volksleiden geworden. In Deutschland geht jeder fünfte gesetzlich Versicherte mindestens einmal im Jahr wegen Rückenschmerzen zur Ärztin beziehungsweise zum Arzt.

Im Projekt Rise-uP wurde systematisch untersucht, wie die bislang oft wenig effektive Behandlung von Rückenschmerzen verbessert werden kann. Rise-uP besteht aus einem Therapienavigator mit elektronischer Dokumentation und enthaltenen Behandlungsvorschlägen für Patientinnen und Patienten, der Vernetzung verschiedener Ärzte über Telemedizin zum Informationsaustausch und der ständigen Einbindung der Patientinnen und Patienten über eine Rücken-App.

Die Rücken-App erlaubt der Patientin beziehungsweise dem Patienten, viel über seine Krankheit zu lernen und Übungen zur psychologischen Entspannung sowie Krankengymnastik zur körperlichen Ertüchtigung selbst durchzuführen. So wird die Bereitschaft zur Behandlung konstant hochgehalten. Der Therapienavigator hilft darüber hinaus der erstbehandelnden Ärztin beziehungsweise dem erstbehandelnden Arzt, das Chronifizierungsrisiko einzuschätzen.

### Neue Versorgungsformen: Schmerzprojekte für Kinder:

#### SCHMERZ-NETZ (Kinderschmerztherapie vernetzt: sozialmedizinische Nachsorge für schwer chronifizierte pädiatrische Schmerzpatienten)

**Status:** abgeschlossen; Abschlussbericht verfügbar (G-BA, 2023c), Empfehlung zur Überführung in die Regelversorgung

Kinder und Jugendliche mit invalidisierenden chronischen Schmerzen haben ein erhöhtes Risiko einer beeinträchtigten sozialen und emotionalen Entwicklung. Nur eine erfolgreiche Behandlung kann dieser negativen Entwicklung entgegenwirken. Die derzeit beste

Therapie für diese betroffenen Kinder und Jugendlichen ist eine interdisziplinäre und multimodale Schmerztherapie. Dieser Behandlungsansatz wird für schwer beeinträchtigte Betroffene stationär – kurz und intensiv – durchgeführt. Im Anschluss müssen die Kinder und Jugendlichen das Gelernte allerdings in ihrem Alltag umsetzen. Das überfordert die Betroffenen oft. Die Folge: Empfehlungen werden nicht umgesetzt und der Behandlungserfolg ist gefährdet.

Hier setzt das Projekt SCHMERZ-NETZ an. Ausgebildete Nachsorgeteams kümmern sich um die Kinder und Familien in dieser kritischen Phase unmittelbar nach der Krankenhausentlassung. Sie unterstützen die Betroffenen und ihre Angehörigen in ihrem Alltag vor Ort. Sie koordinieren notwendige Arztbesuche und fungieren als Gesundheitscoach, der die Kinder und ihre Familien im persönlichen Kontakt dazu motiviert, die Empfehlungen nach der stationären Schmerztherapie umzusetzen.

## Versorgungsforschungsprojekte für Kinder:

### Feed-bApp (Einfluss unterschiedlich (kosten)intensiver Feedback-Funktionen einer pädiatrischen Schmerz-App auf die Versorgungsqualität)

**Status:** laufend (vier Kinderkliniken beteiligt)

Chronische, zum Teil schwer beeinträchtigende Schmerzen stellen bei Kindern und Jugendlichen ein häufiges Gesundheitsproblem dar. Die intensive stationäre Schmerztherapie mit medizinischen und psychosozialen Behandlungselementen ist derzeit die Therapie der Wahl. Allerdings müssen Kinder und Eltern nach Entlassung das Erlernte eigenständig im Alltag anwenden. Ein dauerhafter Behandlungserfolg ist aufgrund fehlender regelmäßiger Rückmeldungen oft gefährdet.

Hier setzt das Projekt Feed-bApp an. Eine von den Forschenden entwickelte App unterstützt Kinder und ihre Eltern über verschieden intensive Feedback-Funktionen bei der Schmerzbewältigung im Alltag. Die App ist jederzeit und ortsunabhängig nutzbar und greift die digitale Affinität vor allem der jüngeren Zielgruppen auf. Die Forschenden führen eine multizentrische, randomisierte Wirksamkeitsstudie mit 400 Patientinnen und Pati-

enten im Alter von 12 bis 18 Jahren sowie deren Eltern durch, um unterschiedliche Feedback-Intensitäten in Bezug auf die schmerzbezogene Beeinträchtigung und Therapiezufriedenheit analysieren zu können.

## Versorgungsforschungsprojekte für Erwachsene:

### LOPSTER (Langzeitoutcome perioperativer Schmerztherapie erhoben an Routinedaten)

**Status:** laufend

Ein erheblicher Anteil der Patientinnen und Patienten leidet nach einer Operation an starken akuten Schmerzen. Diese akuten Schmerzen tragen häufig zu Komplikationen bei und können in chronische Schmerzen übergehen. Die Qualität der perioperativen Schmerztherapie (Therapie vor, während und nach der OP) ist in Deutschland unzureichend und es ist zu wenig darüber bekannt, welche Patientinnen und Patienten im Versorgungsalltag von welchem Verfahren profitieren.

Das Ziel des Projekts LOPSTER ist es daher, zu untersuchen, wie häufig akute Komplikationen und langfristige Folgeerkrankungen nach einer OP auftreten. Weiterhin untersucht das Projekt, ob es einen Zusammenhang zwischen perioperativen Schmerzen und schmerztherapeutischen Behandlungen sowie Komplikationen gibt und ob sich die verschiedenen Schmerztherapieverfahren hinsichtlich der Komplikationsrate und der Häufigkeit langfristiger Folgeerkrankungen unterscheiden.





# Anhang

## Anhang

Veronika Lappe, Ingrid Schubert

### Methodische Hinweise zu den Arzneimittelanalysen

Im vorliegenden Report werden die bei der BARMER vorhandenen Abrechnungsdaten zu den verordneten Arzneimitteln, Diagnosen und stationären Krankenhausaufenthalten der Versicherten analysiert, um Umfang und Art der Arzneimitteltherapie bei BARMER-Versicherten zu beschreiben. Diese Daten wurden ursprünglich zu anderen Zwecken – vor allem zu Abrechnungszwecken – erhoben und werden in sekundärer Nutzung für wissenschaftliche Analysen eingesetzt. Wie auch bei Studien mit Primärdaten (Befragungen oder Patientenuntersuchungen) gelten besondere Regeln und Empfehlungen, die bei der Datennutzung und Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen und auch bei den hier durchgeführten Analysen zur Anwendung gekommen sind. Eine ausführliche Beschreibung der vorhandenen Datenquellen und Anwendungsmöglichkeiten findet sich im Handbuch „Routinedaten im Gesundheitswesen“ (Swart et al., 2014). Hinweise zum Umgang mit Routinedaten geben die Leitlinie „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ (AGENS, 2015) und das „Sonderheft Methodische Aspekte der Sekundärdatenanalyse“ der Zeitschrift Gesundheitswesen (Sonderheft, 2020). Für die hier durchgeführten Analysen werden entsprechend den Datenschutzbestimmungen anonymisierte Daten genutzt, das bedeutet, dass der einzelne Versicherte nicht identifizierbar ist, aber verschiedene Informationen zum Versicherten, wie etwa die Diagnosen und die Verordnungen, mittels einer Pseudo-Versichertennummer zusammengeführt werden können. Die Versorgung der Versicherten kann im Spiegel der Krankenkassendaten nachgezeichnet werden. Somit kann, wie in diesem Report, dargestellt werden, wie häufig Versicherte ambulant eine medikamentöse Schmerztherapie verordnet bekommen, welche Wirkstoffe dabei eingesetzt werden und wie viele verordnende Ärztinnen und Ärzte daran beteiligt sind. Nachstehend werden allgemeine Informationen zu den Daten und ihrer Nutzung gegeben. Wichtige Details, die nur auf spezielle Analysen zutreffen, sind bei den jeweiligen Auswertungen vermerkt.

## Datengrundlage

Die Auswertungen für den vorliegenden Arzneimittelreport beruhen auf den gemeinsamen und vereinheitlichten Daten der BARMER und der am 1. Januar 2017 zur BARMER fusionierten Deutschen BKK. Von diesen Versicherten standen Daten für die Jahre 2014 bis 2022 zur Verfügung. Für die Analysen des Schwerpunktteils standen zum Auswertungsbeginn Daten bis einschließlich 2021 zur Verfügung.

## Grundgesamtheit

Die Grundgesamtheit, über die Aussagen getroffen werden, sind die Versicherten der BARMER. Hierzu zählen die Mitglieder (pflicht- und freiwillig versichert) und die mitversicherten Familienangehörigen, die im jeweiligen Beobachtungsjahr bei der BARMER mindestens einen Tag versichert waren. Versicherte ohne Angabe des Bundeslands, in dem sie wohnen, wurden nicht in die Grundgesamtheit des jeweiligen Jahres eingeschlossen. Durch eine veränderte Datengrundlage kommt es zu leichten Abweichungen der Versichertenzahlen zu vorangegangenen Arzneimittelreporten.

Versicherte wurden gewichtet mit ihrer Versicherungszeit berücksichtigt, um Effekten, die durch nicht ganzjährige Versicherungszeiten entstehen, Rechnung zu tragen. Da Versicherte durch Krankenkassenwechsel, Geburt und Tod nicht immer das ganze Jahr einer Krankenkasse angehören, wird bei den Berechnungen der Versichertenzahlen oder der Zahl der Inanspruchnehmenden jeder Versicherte nur mit dem Anteil berücksichtigt, zu dem er im jeweils betrachteten Jahr versichert war. War die versicherte Person beispielsweise 183 Tage von 366 Tagen im Beobachtungsjahr versichert, fließt sie nur als „0,5-Versicherter“ in die Berechnung ein. Sie wird also mit dem Anteil ihrer Versicherungstage pro Jahr gewichtet, der zwischen  $1/365$  (ein Tag) und  $365/365$  (das ganze Jahr)

beziehungsweise bei Schaltjahren 1/366 und 366/366 liegen kann. Versicherte können nur während ihrer Versicherungszeit Leistungen in Anspruch nehmen. Wenn Kosten oder Leistungen pro Empfänger berechnet werden, beispielsweise verordnete Tagesdosen (DDD) eines Arzneimittels, wird deswegen jeder Empfänger nur mit dem Anteil seiner Versicherungstage entsprechend berücksichtigt. Haben beispielsweise zehn Versicherte, die jeweils nur ein halbes Jahr versichert waren, zusammen 100 DDD eines Arzneimittels erhalten, wird die DDD pro Empfänger folgendermaßen berechnet:  $100 \text{ DDD} / (10 \times 0,5)$ . Das entspricht 20 DDD pro Empfänger. Zu den Versicherten standen Informationen zu Alter, Geschlecht, Versicherungszeiten und Bundesland des Wohnorts (Stammdaten) zur Verfügung.

## Arzneimittelverordnungen

Ausgewertet werden Abrechnungsdaten der BARMER zu verordneten Arzneimitteln der Jahre 2014 bis 2022, um den Arzneimittelverbrauch in Menge und Kosten über die Zeit darzustellen. Die in diesem Report ausgewiesenen Arzneimittelverordnungen umfassen nur die Arzneimittel, die von der gesetzlichen Krankenkasse erstattet werden, das bedeutet verschreibungspflichtige Arzneimittel, die einem Versicherten verordnet und an ihn oder an die Ärztin oder den Arzt zur Applikation abgegeben worden sind. Apothekenpflichtige (außer bei Kindern bis zwölf Jahren oder bei Erstattung aufgrund der Regelungen der Arzneimittelrichtlinie) sowie freiverkäufliche Arzneimittel bleiben unberücksichtigt. Hierunter fällt auch die Selbstmedikation (OTC = Over-the-counter-Präparate), die ebenfalls nicht in die Analysen einbezogen werden kann. Auch Arzneimittel, die die Ärztin oder der Arzt über den Sprechstundenbedarf abrechnet, können wegen fehlenden Versichertenbezugs nicht berücksichtigt werden.

Jedes Fertigarzneimittel ist anhand einer bundeseinheitlichen Nummer, der sogenannten Pharmazentralnummer (PZN), erkennbar. Über die Stammdatei des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) wird für die Analyse ein aus Zahlen und Buchstaben bestehender Kode, die Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation (ATC-Kode), zugeordnet sowie die für den ATC-Kode definierten Tagesdosen (DDD) (BfArM, 2023). Dadurch ist der Wirkstoff erkennbar und die Verordnungsmenge in DDD berechenbar. Beim Vergleich mehrerer Jahre wird die aktuelle WiDO-Stammdatei für alle Auswertungsjahre verwen-

det. Für das Schwerpunktthema Schmerztherapie wird die Datei mit Stand vom Februar 2022, für die anderen Analysen die Datei mit Stand vom Februar 2023 herangezogen. Einige therapeutische Gruppen, die insbesondere für die Übersichten zum Gesamtmarkt in diesem Report nicht von Interesse sind, werden aus den Analysen ausgeschlossen. Das betrifft folgende ATC-Gruppen: Diagnostika (V04), allgemeine Diätetika (V06), alle übrigen nichttherapeutischen Mittel (V07), Radiodiagnostika (V09), Wundverbände (V20), Homöopathika und Anthroposophika (V60), Rezepturen (V70) und Sondergruppen (V90). Stationär angewandte Arzneimittel werden überwiegend über Pauschalen abgerechnet und sind damit, von Ausnahmen abgesehen, nicht in den Daten abgebildet und somit einer Analyse nicht zugänglich. Neben Fertigarzneimitteln kommen individuell für die Patientin oder den Patienten hergestellte parenterale Spezialrezepturen zum Einsatz. Diese spielen beispielsweise bei der onkologischen Therapie und bei Biologika eine große Rolle. Im ambulanten Sektor sind die eingesetzten Rezepturen durch eine Sonder-Pharmazentralnummer gekennzeichnet. Für diese Rezepturen erfolgt laut der 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) eine zusätzliche Datenlieferung an die Krankenkasse mit den in der Rezeptur verarbeiteten Fertigarzneimitteln, so dass – wie bei den Fertigarzneimitteln – die verarbeiteten Wirkstoffe und die verordneten Tagesdosen erkennbar sind. Bei diesen parenteralen Rezepturen wurde nur der ATC-Kode des Wirkstoffs und nicht weiterer parenteraler Lösungen der ATC-Gruppe B05, wie zum Beispiel physiologische Kochsalzlösung, berücksichtigt. Es liegen auch Angaben zum Verwurf vor, das bedeutet zur Menge des Wirkstoffs, die aus der zur Herstellung der Rezeptur angebrochenen Packung übrigbleibt und gegebenenfalls „verworfen“, also entsorgt werden muss. Dieser Anteil, der nicht zur Anwendung kommt, muss ebenfalls erstattet werden und wird bei den Angaben zu Verordnungsmenge und Kosten bei den allgemeinen Analysen einbezogen. Bei den Analysen für den speziellen Teil liegt der Fokus auf dem zur Anwendung zur Verfügung stehenden Arzneistoff, deswegen bleibt der Verwurf hier unberücksichtigt. Bei der jahresweisen Betrachtung werden die im jeweiligen Jahr abgerechneten Verordnungen herangezogen. Das Ausstellungsdatum der Verordnung kann in einzelnen Fällen im Vorjahr liegen. Im Report wird als Kennzahl für den Arzneimittelverbrauch die Anzahl an verordneten Tagesdosen ausgewiesen. Bei der Berechnung der in einer Packung enthaltenen Tagesdosen wird die international für jeden Arzneimittelwirkstoff definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD) verwendet. Aus der in der Packung enthaltenen Wirkstoffmenge

kann damit die enthaltene Anzahl an Tagesdosen errechnet werden. Die DDD ist eine rechnerische Größe (keine Therapieempfehlung) und bezieht sich auf die Erhaltungsdosis in der Hauptindikation. Methodische Grenzen findet dieses Verfahren dort, wo die Dosierung des Arzneimittelwirkstoffs erhebliche Unterschiede bei der Behandlung von unterschiedlichen Indikationen aufweist (wie beispielsweise bei Spironolacton), oder wenn sich die Dosierung mit dem Vorliegen einer Organfunktionseinschränkung, zum Beispiel der Nieren, relevant ändert.

## Arzneimittelausgaben

Arzneimittelausgaben werden auf Basis des Apothekenabgabepreises in Euro und pro versicherter Person gewichtet mit ihrer Versichertenzeit ausgewiesen. Bei Rezepturen werden der Apothekenabgabepreis für die komplette Rezeptur einschließlich der Kosten für weitere Rezepturbestandteile, beispielsweise Trägerlösungen, und der Kosten für die Anfertigung der Rezeptur herangezogen. Zuzahlungen der Versicherten und Kosteneinsparungen durch Rabattverträge werden hierbei nicht berücksichtigt.

## Facharztgruppenzuordnung

Bei den Auswertungen zur Facharztgruppe der rezeptaustellenden Ärzte wird die Zuordnung über die 2008 eingeführte Fachgebietskodierung in der achten und neunten Stelle der lebenslangen Arztnummer (LANR) vorgenommen. Da die Darstellung aller möglichen Fachgruppen zu unübersichtlich wäre, wurden diese für die Auswertungen in Kapitel 1 und Kapitel 2 in einigen Hauptgruppen zusammengefasst (Einteilung der Facharztgruppen siehe Anhang), wobei die Gruppen „sonstige Fachgebiete“ und „unbekannt“ bei den Ergebnissen von Kapitel 1 nicht aufgeführt werden.

## Schwerpunktthema Schmerztherapie

Für den Schwerpunktteil wird bei Erwachsenen die Prävalenz der medikamentösen Schmerztherapie für das Jahr 2021 und Aspekte einer inzidenten Opioidtherapie im Jahr 2019 ausgewertet. Die dafür gebildeten Studienpopulationen und die betrachtete Medikation werden im Folgenden beschrieben.

## Studienpopulationen

**Studienpopulation BARMER-Versicherte 2021:** In die Untersuchung der Verordnung von Schmerzmitteln bei erwachsenen Versicherten im Einjahreszeitraum 2021 werden in diesem Jahr durchgängig BARMER-Versicherte ab 18 Jahren eingeschlossen. Bei in 2021 Verstorbenen wird das Jahr vor dem Versterben ausgewertet bei durchgängiger Versicherung in diesem Zeitraum. Da Pflichtversicherte einen nachgehenden Leistungsanspruch von einem Monat nach Versicherungsende haben, wenn dann nicht zum Beispiel die Familienversicherung greift, werden Versicherte mit einer Versicherungslücke von bis zu 31 Tagen als durchgängig versichert eingestuft.

Bis auf Übersichtsdarstellungen zur Häufigkeit der medikamentösen Schmerzmitteltherapie werden in die Auswertungen des Schwerpunktteils ausschließlich Versicherte ohne Tumordiagnose (ICD-Kodes C00 bis C97) im Beobachtungsjahr einbezogen. Für Versicherte dieser Studienpopulation, die in den fünf Jahren 2017 bis 2021 durchgängig versichert waren und keine Tumordiagnose dokumentiert hatten, werden Analysen für den Fünfjahreszeitraum durchgeführt.

**Studienpopulation BARMER-Versicherte 2019:** Die im Jahr 2019 neu begonnene Schmerzmedikation mit Opioiden und der Verordnungsverlauf in den ersten zwei Jahren ab Beginn wird bei erwachsenen Versicherten analysiert, die von 2017 bis 2021 durchgängig versichert waren und keine Tumordiagnose dokumentiert hatten. Von einer erstmaligen Opioid-Schmerztherapie wird ausgegangen, wenn in den zwei Jahren zuvor kein Opioid verordnet wurde.

Einzelne Auswertungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) werden mit einer Population von Versicherten mit neu beginnender medikamentöser Schmerztherapie in den Jahren 2018, 2019 und 2020 durchgeführt. Die Definition erfolgt analog zur Studienpopulation BARMER-Versicherte 2019. Es wird durchgängige Versicherung zwei Jahre vor Beginn der Schmerztherapie bis 91 Tage danach gefordert beziehungsweise mindestens bis zum Beginn eines beobachteten Krankenhausaufenthalts, zum Beispiel wegen

Agranulozytose. Eine Tumordiagnose durfte in den sieben Kalenderquartalen vor dem Quartal des Beginns der Schmerztherapie bis zum Quartal danach beziehungsweise dem Quartal der Krankenhausaufnahme nicht dokumentiert sein.

Die Auswertungen zeigen die Ergebnisse für die Altersgruppen 18 bis 64 Jahre, 65 bis 79 Jahre und ab 80 Jahre sowie nach Geschlecht.

## Medikation

Es wurde die im ambulanten Sektor verordnete Schmerzmittelmedikation betrachtet, die nach dem Apothekenabgabedatum zeitlich zugeordnet wird. Im stationären Sektor verabreichte oder im Rahmen der Selbstmedikation mit oder ohne ärztliche Empfehlung angewandte Medikamente können mit den Daten nicht abgebildet werden. Ebenso gilt das für Rezepte, die ausgestellt, aber nicht eingelöst wurden.

Die Auswertungen unterscheiden die Schmerzmittel nach Nichtopioiden und Opioiden.

Zu den Nichtopioiden gehören die beiden Gruppen „Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika“ (NSAR) (ATC-Kode M01A) und „Andere Analgetika und Antipyretika“ (ATC-Kode N02B). Entsprechende Schmerzmittelwirkstoffe in den Kombinations-ATC-Kodes M01BA und R05XA werden in die Auswertungen einbezogen und unter den ATC-Kodes der Einzelsubstanzen angegeben. Pflanzliche (M01BP, N02BP) und homöopathische (M01BH, N02BH) Wirkstoffe wurden nicht einbezogen. Bei den Opioiden (ATC-Kode N02A) wurde (Levo-)Methadon (ATC-Kodes N02AC06/-52) nicht berücksichtigt, da die Wirkstoffe in der Regel zur Substitution bei der Suchttherapie verwendet werden.

Neben der Schmerzmedikation werden weitere im ambulanten Sektor zu Lasten der GKV verordnete Arzneimittel betrachtet. Bei den Auswertungen zur Polypharmazie bei Versicherten mit Opioidtherapie werden bei den Dermatika (ATC-Kode D) nur die, die systemisch angewendet werden, eingeschlossen (ATC-Kode D01B „Antimykotika zur systemischen Anwendung“, D05B „Antipsoriatika zur systemischen Anwendung“, D10B „Aknemittel zur systemischen Anwendung“). Von der ATC-Gruppe „Varia“ (ATC-Kode V) wird nur die Untergruppe V03 „Alle übrigen therapeutischen Mittel ohne Gewebekleber“, „Mittel zur Embolisation, medizinische Gase und Ethanol“ einbezogen.

## Wirkstoffe in Kombinations-ATC-Kodes

Nicht nur bei den Schmerzmitteln werden, wie oben beschrieben, Wirkstoffe in Kombinations-ATC-Kodes einbezogen. Auch die weiteren betrachteten Arzneimittel werden auf Basis des ATC-Kodes nach Wirkstoffen (ATC-siebenstellig) unter Berücksichtigung der Wirkstoffe in Kombinations-ATC-Kodes ausgewertet. ATC-Kodes, die Kombinationen von Wirkstoffen beschreiben, werden in die ATC-Kodes der Einzelwirkstoffe aufgespalten. Konnten alle namentlich genannten Wirkstoffe eines Kombinations-ATC-Kodes durch die ATC-Kodes der Einzelwirkstoffe verschlüsselt werden, wird der Kombinations-ATC-Kode nicht mehr in der Auswertung berücksichtigt und erscheint auch nicht in tabellarischen Darstellungen. Das gilt auch, wenn neben den namentlich genannten Einzelwirkstoffen noch die Angabe „Kombinationen“ angegeben ist. Kann nur ein Teil der namentlich genannten Einzelwirkstoffe verschlüsselt werden, bleibt zusätzlich der Kombinations-ATC-Kode in der Auswertung, und im Text zu diesem ATC-Kode wird dann der Name des Wirkstoffs genannt, für den kein eigener ATC-Kode zur Verfügung steht.

## Gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen

Um zu bestimmen, welche Wirkstoffe eine Person gleichzeitig einnimmt, muss der Anwendungszeitraum definiert werden. Als Anwendungszeitraum wird der Zeitraum ab dem Tag der Abgabe in der Apotheke bis zum Aufbrauchen der verordneten Menge bei Einnahme einer DDD angenommen. Eine Verordnungsmenge über einem Halbjahresbedarf wird als unwahrscheinlich erachtet, und in diesem Fall wird angenommen, dass eine Dosierung von über einer DDD angewendet wurde. Dementsprechend werden an einem Tag verordnete Mengen eines Wirkstoffs von mehr als 182 DDD auf 182 DDD gekürzt. Bei Auswertungen für ein bestimmtes Jahr, zum Beispiel 2021, werden auch im Vorjahr in der Apotheke abgegebene Verordnungen, deren Tagesdosen in das Jahr 2021 hineinreichen, ab dem 1. Januar 2021 berücksichtigt. Tagesdosen von Verordnungen, die über das Jahresende hinausreichen, werden nur bis zum 31. Dezember in die Berechnungen einbezogen. Bei den parenteralen Spezialrezepturen kann der anfallende Verwurf, also die Wirkstoffmenge, die bei der Herstellung der Rezeptur nicht benötigt und verworfen wird, zu Lasten der Krankenkasse abgerechnet werden. Die darauf entfallenden DDD werden nicht in die Berechnung des Anwendungszeitraums einbezogen. Der tatsächliche Anwendungszeitraum kann von dem definitionsgemäßen abweichen, wenn eine von der DDD

abweichende Dosis angewendet wird. Ebenso kann das Arzneimittel nicht direkt nach der Einlösung des Rezepts beziehungsweise teilweise oder gar nicht angewendet worden sein.

## Langzeittherapie mit Schmerzmitteln

Als Langzeittherapie wurde eine Behandlung mit mehr als 91 Tagesdosen (defined daily dose [DDD]) über einen Zeitraum von über 91 Tagen definiert, das heißt, der Abstand zwischen Einlösung der ersten und letzten Verordnung beträgt mindestens 91 Tage.

## NSAR bei Nieren-/Herzinsuffizienz

Bei den Auswertungen zur Verordnung von nichtsteroidalen Antiphlogistika und Antirheumatika (NSAR) bei Nieren- (ICD-10-Kodes N18.3, N18.4) beziehungsweise Herzinsuffizienz (I50) werden zum einen stationäre Diagnosen dieser Erkrankungen 365 Tage vor dem Tag der Abgabe der ersten NSAR-Verordnung in der Apotheke beziehungsweise der „Triple Whammy“-Konstellation im Jahr 2021 berücksichtigt. Zum anderen werden als gesichert gekennzeichnete ambulante Diagnosen, die nur kalenderquartalsweise vorliegen, in den vier Quartalen vor bis einschließlich dem Quartal der ersten NSAR-Verordnung beziehungsweise der „Triple Whammy“-Konstellation im Jahr 2021 berücksichtigt.

## Verordnende und behandelnde Arztpraxen sowie Fachgebiete

Die Anzahl der an der Verordnung und Behandlung beteiligten Arztpraxen ergibt sich aus den verschiedenen pseudonymisierten Betriebsstättennummern (BSNR). Laborärzte (Facharztgruppe 48) werden nicht zu den behandelnden Arztpraxen gerechnet, da in der Regel nur die Abrechnung der Laborleistungen über die Praxen stattfindet und kein direkter Arztkontakt erfolgt, was ebenso für die Fachgebiete Mikrobiologie (49) und Pathologie (55, 56) gilt. Die Fachgebiete der verordnenden Ärztinnen und Ärzte werden über die pseudonymisierte lebenslange Arztnummer (LANR) ermittelt, die für jede Ärztin beziehungsweise jeden Arzt eindeutig ist. Sie enthält an der achten und neunten Stelle den separat in den Daten verfügbaren Fachgruppenschlüssel, dem das Fachgebiet entnommen werden kann.

## Literatur

- Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) (2015). Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) Leitlinien und Empfehlungen (3. Fassung, Version 2012/2014). *Gesundheitswesen* 2015, 77 (02), 120–126. doi: 10.1055/s-0034-1396815.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023. Verfügbar unter: Amtlicher ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2023 (bfarm.de) [05.06.2023]
- Sonderheft Methodische Aspekte der Sekundärdatenanalyse (2020). *Gesundheitswesen* 2020, 82, Supp. 1: Aufbereitung und Validierung verschiedener Sekundärdatenquellen sowie *Gesundheitswesen* 2020, 82, Supp. 2: Datenlinkage und spezifische Methoden der Sekundärdatenanalyse. Thieme Verlag Stuttgart.
- Swart, E., Ihle, P., Gothe, H. & Matusiewicz, D. (Hrsg.) (2014). Routinedaten im Gesundheitswesen. *Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven*. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Bern.

## Tabellenanhang

Tabelle A 1: Einteilung der Facharztgruppen

Facharztgruppe laut LANR	Fachgebiet	Einteilung Kapitel 1	Einteilung Kapitel 2
00	unbekannt	unbekannt	unbekannt
01	Allgemeinmediziner (Hausarzt)	Allgemeinmedizin (inkl. HA-Internist)	Hausarzt Allgemeinmedizin
02	Arzt / praktischer Arzt (Hausarzt)	Allgemeinmedizin (inkl. HA-Internist)	Hausarzt Allgemeinmedizin
03	Internist (Hausarzt)	Allgemeinmedizin (inkl. HA-Internist)	Hausarzt innere Medizin
04	Anästhesiologie	sonstige Fachgebiete	Anästhesiologie
05	Augenheilkunde	Augenheilkunde	Augenheilkunde
06	Chirurgie – allgemeine Chirurgie	sonstige Fachgebiete	Chirurgie
07	Gefäßchirurgie	sonstige Fachgebiete	Chirurgie
08	Viszeralchirurgie	sonstige Fachgebiete	Chirurgie
09	Kinderchirurgie	sonstige Fachgebiete	Chirurgie
10	Orthopädie	Orthopädie	Orthopädie
11	Unfallchirurgie	sonstige Fachgebiete	Chirurgie
12	Chirurgie – Rheumatologie	sonstige Fachgebiete	Chirurgie
13	plastische Chirurgie	sonstige Fachgebiete	Chirurgie
14	Thoraxchirurgie	sonstige Fachgebiete	Chirurgie
15	Frauenheilkunde	Gynäkologie	Gynäkologie
16	gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin	sonstige Fachgebiete	Gynäkologie
17	Gynäkologische Onkologie	Hämatologie und Onkologie	Hämatologie und Onkologie
18	spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin	sonstige Fachgebiete	Gynäkologie
19	Hals-Nasen-Ohren- Heilkunde	Hals-Nasen-Ohren- Heilkunde	Hals-Nasen-Ohren- Heilkunde
20	Phoniatrie	sonstige Fachgebiete	Hals-Nasen-Ohren- Heilkunde
21	Haut- und Geschlechtskrankheiten	Dermatologie	Dermatologie

Facharztgruppe laut LANR	Fachgebiet	Einteilung Kapitel 1	Einteilung Kapitel 2
22	Humangenetik	sonstige Fachgebiete	Humangenetik
23	Internist (Facharzt)	innere Medizin	innere Medizin
24	Angiologie	sonstige Fachgebiete	Angiologie
25	Endokrinologie und Diabetologie	Endokrinologie und Diabetologie	Endokrinologie und Diabetologie
26	Gastroenterologie	Gastroenterologie	Gastroenterologie
27	Hämatologie und Onkologie	Hämatologie und Onkologie	Hämatologie und Onkologie
28	Kardiologie	Kardiologie	Kardiologie
29	Nephrologie	Nephrologie	Nephrologie
30	Pneumologie	Pneumologie	Pneumologie
31	innere Medizin / Rheumatologie	Rheumatologie	Rheumatologie
32	Geriatric	Geriatric	innere Medizin
33	Infektiologie	sonstige Fachgebiete	sonstige Fachgebiete
34	Kinderarzt (Hausarzt)	Pädiatrie	Pädiatrie
35	Kinder-Hämatologie und -Onkologie (Hausarzt)	Pädiatrie	Pädiatrie
36	Kinder-Kardiologie (Hausarzt)	Pädiatrie	Pädiatrie
37	Neonatalogie (Hausarzt)	Pädiatrie	Pädiatrie
38	Neuropädiatrie (Hausarzt)	Pädiatrie	Pädiatrie
39	Kinder-Pneumologie (Hausarzt)	Pädiatrie	Pädiatrie
40	Kinderarzt (Facharzt)	Pädiatrie	Pädiatrie
41	Kinder-Hämatologie und -Onkologie (Facharzt)	Hämatologie und Onkologie	Hämatologie und Onkologie
42	Kinder-Kardiologie (Facharzt)	Kardiologie	Kardiologie
43	Neonatalogie (Facharzt)	sonstige Fachgebiete	Pädiatrie
44	Neuropädiatrie (Facharzt)	sonstige Fachgebiete	Neurologie

Facharztgruppe laut LANR	Fachgebiet	Einteilung Kapitel 1	Einteilung Kapitel 2
45	Kinder-Pneumologie (Facharzt)	Pneumologie	Pneumologie
46	Kinder- und Jugendmedizin (Teilnahme an haus- und fachärztlicher Versorgung)	Pädiatrie	Pädiatrie
47	Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie	Psychiatrie und Psychotherapie	Psychiatrie/ Psychotherapie
48	Laboratoriumsmedizin	sonstige Fachgebiete	Laboratoriumsmedizin
49	Mikrobiologie, Virologie und Infektions-epidemiologie	sonstige Fachgebiete	Mikrobiologie
50	Mund- Kiefer- Gesichts-Chirurgie	sonstige Fachgebiete	Chirurgie
51	Nervenheilkunde	Neurologie	Neurologie
52	Neurochirurgie	sonstige Fachgebiete	Chirurgie
53	Neurologie	Neurologie	Neurologie
54	Nuklearmedizin	sonstige Fachgebiete	Radiologie/ Nuklearmedizin/ Strahlentherapie
55	Neuropathologie	sonstige Fachgebiete	Pathologie
56	Pathologie	sonstige Fachgebiete	Pathologie
57	physikalische und rehabilitative Medizin	sonstige Fachgebiete	physikalische/ rehabilitative Medizin
58	Psychiatrie und Psychotherapie	Psychiatrie und Psychotherapie	Psychiatrie/ Psychotherapie
59	forensische Psychiatrie	Psychiatrie und Psychotherapie	Psychiatrie/ Psychotherapie
60	psychosomatische Medizin und Psychotherapie	sonstige Fachgebiete	Psychiatrie/ Psychotherapie
61	psychotherapeutisch tätiger Arzt	sonstige Fachgebiete	Psychiatrie/ Psychotherapie
62	Radiologie	sonstige Fachgebiete	Radiologie/ Nuklearmedizin/ Strahlentherapie

Facharztgruppe laut LANR	Fachgebiet	Einteilung Kapitel 1	Einteilung Kapitel 2
63	Kinderradiologie	sonstige Fachgebiete	Radiologie/ Nuklearmedizin/ Strahlentherapie
64	Neuroradiologie	sonstige Fachgebiete	Radiologie/ Nuklearmedizin/ Strahlentherapie
65	Strahlentherapie	sonstige Fachgebiete	Radiologie/ Nuklearmedizin/ Strahlentherapie
66	Transfusionsmedizin	sonstige Fachgebiete	Transfusionsmedizin
67	Urologie	Urologie	Urologie
68	psychologischer Psychotherapeut	Psychiatrie und Psychotherapie	Psychiatrie/ Psychotherapie
69	Kinder- und Jugendlichen- Psychotherapeut	Psychiatrie und Psychotherapie	Psychiatrie/ Psychotherapie
70–98	zur freien Verfügung der kassenärztlichen Vereinigungen	sonstige Fachgebiete	sonstige Fachgebiete
99	sonstige Ärzte	sonstige Fachgebiete	sonstige Fachgebiete
Z	Zahnärzte	sonstige Fachgebiete	Zahnheilkunde



# Verzeichnisse

## Verzeichnisse

### Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
AdAM	Anwendung digital-gestütztes Arzneimitteltherapie- und Versorgungs-Management
A-IMA	Ambulantes Interdisziplinär-Multimodales Assessment
ALBVG	Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Kode	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSNR	Betriebsstättennummer
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
COX-1 und COX-2	Cyclooxygenasen
DDD	definierte Tagesdosis
ePA	elektronische Patientenakte
Feed-bApp	Einfluss unterschiedlich (kosten)intensiver Feedback-Funktionen einer pädiatrischen Schmerz-App auf die Versorgungsqualität

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GKV-FinStG	GKV-Finanzstabilisierungsgesetz
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
IASP	International Association for the Study of Pain
ICD-10	10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
LANR	lebenslange Arztnummer
LONTS	Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen
LOPSTER	Langzeitoutcome perioperativer Schmerztherapie erhoben an Routinedaten
NNH	number needed to harm
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
OTC	Over-the-counter-Präparat
PAIN2020	PAIN2020 – Schmerz: Patientenorientiert. Abgestuft. Interdisziplinär. Netzwerk
PAIN2.0	Patientenorientiert. Abgestuft. Interdisziplinär. Netzwerk. Therapie.

PAMORA	Peripher wirkender $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Antagonist
POET-Pain	Prävention operationsbedingter anhaltender Schmerzen durch Einführung eines perioperativen „Transitional Pain Service“
PZN	Pharmazentralnummer
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RAS-Hemmer	Renin-Angiotensin-System-Hemmstoffe
Rise-uP	Rücken innovative Schmerztherapie mit E-Health für unsere Patienten
SCHMERZ-NETZ	Kinderschmerztherapie vernetzt: sozialmedizinische Nachsorge für schwer chronifizierte pädiatrische Schmerzpatienten
VOSG	Gesetz zur Stärkung der Vor-Ort-Apotheken
WHO	World Health Organisation
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Veränderung der Arzneimittelausgaben für BARMER-Versicherte im Vergleich zum Vorjahr 2014 bis 2022 in Millionen Euro .....	33
Abbildung 1.2:	Anteil an den Arzneimittelausgaben bei BARMER-Versicherten mit Arzneimittelverordnung im Jahr 2022 .....	38
Abbildung 1.3:	Anteil der BARMER-Versicherten mit Arzneimittelverordnung, für deren Behandlung 50 Prozent der Ausgaben für Arzneimittel aufgewendet werden, in den Jahren 2014 bis 2022 .....	39
Abbildung 1.4:	Veränderung der Arzneimittelausgaben für BARMER-Versicherte nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes in Prozentpunkten in den Jahren 2018 und 2022 .....	44
Abbildung 2.1:	Anteil Versicherter ab 18 Jahre mit mindestens einer Schmerzmittelverordnung im Jahr 2021 .....	68
Abbildung 2.2:	Anteil Versicherter ab 18 Jahre mit Langzeitschmerzmittelverordnung im Jahr 2021 .....	71
Abbildung 2.3:	Versicherte mit mindestens einer Schmerzmittelverordnung nach Alter und Geschlecht .....	73
Abbildung 2.4:	Anteil Versicherter ab 18 Jahre mit mindestens einer Verordnung eines Nichtopioids im Jahr 2021 .....	77
Abbildung 2.5:	Altersabhängigkeit der Prävalenz der Verordnung von Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol .....	80
Abbildung 2.6:	Langzeittherapie mit Nichtopioid-Schmerzmitteln nach Wirkstoffen: Anteil behandelter Versicherter an allen Versicherten .....	81
Abbildung 2.7:	Stationäre Krankenhausaufenthalte mit der Hauptdiagnose Agranulozytose pro 100.000 Versicherten mit inzidenter Schmerzmittelverordnung Metamizol versus anderes Nichtopioid in den Jahren 2018 bis 2020 .....	95
Abbildung 2.8:	Stationäre Krankenhausaufenthalte mit der Hauptdiagnose Agranulozytose pro 100.000 Versicherte mit Schmerzmittelverordnung Metamizol versus anderes Nichtopioid im Jahr 2021 .....	96

Abbildung 2.9:	Langzeit-Opioid-Schmerzmittel-exponierte Versicherte als Anteil an allen Versicherten .....	102
Abbildung 2.10:	Opiode nach Wirkstärke bei Versicherten mit Opioidverordnung im Jahr 2021 .....	104
Abbildung 2.11:	Opiode nach Wirkstärke bei Versicherten mit Langzeitopioidtherapie im Jahr 2021 .....	104
Abbildung 2.12:	Jahre mit Verordnung von Opioiden im Fünfjahreszeitraum 2017 bis 2021 bei Versicherten mit mindestens einer Opioidverordnung beziehungsweise Langzeitopioidtherapie in 2021 nach Alter .....	106
Abbildung 2.13:	Anteil Versicherte mit Verordnung von Opioiden in allen fünf Jahren des Fünfjahreszeitraums 2017 bis 2021 bei Versicherten mit mindestens einer Opioidverordnung beziehungsweise Langzeitopioidtherapie in 2021 nach Geschlecht .....	107
Abbildung 2.14:	Anzahl an der Schmerzmittel- und Gesamtverordnung sowie der Behandlung beteiligte Arztpraxen bei inzidenten Opioidpatientinnen und -patienten in 2019 mit Langzeitopioidtherapie in zwei Jahren ab Inzidenz .....	111
Abbildung 2.15:	Anteil Versicherter mit Opioidtherapie und Polypharmazie in 2021 .....	113
Abbildung 2.16:	Anteil Versicherter mit Polypharmazie bei Beginn der Opioidtherapie im Jahr 2019 .....	113
Abbildung 2.17:	Häufigkeit stationärer Aufnahme wegen Ileus pro 100.000 Versicherte mit Langzeitopioidtherapie im Jahr 2021 ...	129

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1:	Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter im Jahr 2022 .....	30
Tabelle 1.2:	Gesamtausgaben für Arzneimittel BARMER-Versicherter 2014 bis 2022 .....	32
Tabelle 1.3:	Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2022 .....	35
Tabelle 1.4:	Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten von 2021 bis 2022 .....	37
Tabelle 1.5:	Top 20 der am häufigsten eingesetzten Arzneimittelwirkstoffe nach Anzahl BARMER-Versicherter mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2022 .....	40
Tabelle 1.6:	Top-20-Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Versicherter im Jahr 2022 .....	42
Tabelle 1.7:	Ausgaben für Arzneimittel BARMER-Versicherter nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes in den Jahren 2018 und 2022 .....	43
Tabelle 1.8:	Durchschnittliche Ausgaben für Arzneimittel pro BARMER-Versicherten nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes in den Jahren 2018 und 2022 .....	45
Tabelle 1.9:	Top 20 der umsatzstärksten von Hausärzten und hausärztlich tätigen Internisten verordneten Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2022 .....	47
Tabelle 1.10:	BARMER-Versicherte mit Arzneimitteltherapie nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärztinnen und Ärzte im Jahr 2022 .....	48
Tabelle 1.11:	Arzneimittelausgaben pro BARMER-Versicherten in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht in den Jahren 2018 und 2022 .....	49
Tabelle 1.12:	Veränderungen der Arzneimittelausgaben und der verordneten Tagesdosen (DDD) pro BARMER-Versicherten in Abhängigkeit vom Lebensalter in Prozent .....	51
Tabelle 1.13:	Kennzahlen zur Verordnung von Onkologika im ambulanten Sektor ..	52
Tabelle 1.14:	Kostenanstieg Onkologika im Vergleich zu anderen Arzneimitteln ....	53

Tabelle 1.15:	Versicherte mit hohen Onkologikatherapiekosten in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren .....	54
Tabelle 1.16:	Top 20 der onkologischen Arzneimittel mit den höchsten Kosten pro Empfängerin oder Empfänger im Jahr 2022 .....	56
Tabelle 1.17:	Top 20 der umsatzstärksten onkologischen Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2022 .....	57
Tabelle 1.18:	Top 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung bei BARMER-Versicherten im Jahr 2022 .....	59
Tabelle 2.1:	Mittlere Anzahl Tagesdosen (DDD) Schmerzmittel auf Rezept verordnet im Jahr 2021 .....	74
Tabelle 2.2:	Mittlere Anzahl Tagesdosen (DDD) nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika (NSAR) (ATC-Kode M01A) auf Rezept verordnet im Jahr 2021 .....	74
Tabelle 2.3:	Mittlere Anzahl Tagesdosen (DDD) „Andere Analgetika und Antipyretika“ (ATC-Kode N02B) auf Rezept verordnet im Jahr 2021 ..	75
Tabelle 2.4:	Mittlere Anzahl Tagesdosen (DDD) Opiode (ATC-Kode N02A) auf Rezept verordnet im Jahr 2021 .....	75
Tabelle 2.5:	Die häufigsten bei Erwachsenen verordneten Nichtopioid-Schmerzmittel im Jahr 2021 .....	79
Tabelle 2.6:	Die häufigsten bei Erwachsenen verordneten Nichtopioid-Schmerzmittel in Langzeittherapie im Jahr 2021 .....	82
Tabelle 2.7:	Versicherte ohne onkologische Diagnose mit diagnostizierter Niereninsuffizienz im Jahr 2021 .....	83
Tabelle 2.8:	Anteil Versicherter mit diagnostizierter Niereninsuffizienz an Versicherten mit NSAR-Verordnung im Jahr 2021 .....	84
Tabelle 2.9:	Anteil Versicherter mit diagnostizierter Niereninsuffizienz an Versicherten mit Langzeit-NSAR-Therapie im Jahr 2021 .....	85
Tabelle 2.10:	Versicherte ohne onkologische Diagnose mit diagnostizierter Herzinsuffizienz im Jahr 2021 .....	86
Tabelle 2.11:	Anteil Versicherter mit diagnostizierter Herzinsuffizienz an Versicherten mit NSAR-Verordnung im Jahr 2021 .....	87

Tabelle 2.12:	Anteil Versicherter mit Triple Whammy (und diagnostizierter Niereninsuffizienz) bei Versicherten mit NSAR im Jahr 2021 .....	88
Tabelle 2.13:	Anteil Versicherter mit NSAR und Antikoagulanzen ohne PPI .....	90
Tabelle 2.14:	Anteil Versicherter mit NSAR und Antikoagulanzen ohne PPI, H2-Blocker, Misoprostol .....	90
Tabelle 2.15:	Anteil Versicherter mit NSAR und Thrombozytenaggregationshemmern ohne PPI .....	91
Tabelle 2.16:	Anteil Versicherter mit NSAR und Glukokortikoide ohne PPI .....	92
Tabelle 2.17:	Häufigste bei Erwachsenen verordnete Opioid-Schmerzmittel im Jahr 2021 .....	101
Tabelle 2.18:	Häufigste bei Erwachsenen verordnete Opioid-Schmerzmittel in Langzeittherapie im Jahr 2021 .....	103
Tabelle 2.19:	Fachgebiete der Ärztinnen und Ärzte, die die inzidente Opioidverordnung in 2019 ausstellen .....	108
Tabelle 2.20:	Mittlere Anzahl verordnende Arztpraxen bei inzidenten Opioidpatientinnen und -patienten in 2019 mit Langzeitopioidtherapie in zwei Jahren ab Inzidenz .....	110
Tabelle 2.21:	Mittlere Anzahl behandelnde Arztpraxen bei inzidenten Opioidpatientinnen und -patienten in 2019 mit Langzeitopioidtherapie in zwei Jahren ab Inzidenz .....	112
Tabelle 2.22:	Mittlere Anzahl chronischer Erkrankungen bei inzidenten Opioidpatientinnen und -patienten in 2019 mit Langzeittherapie in einem Jahr ab Inzidenz .....	114
Tabelle 2.23:	Chronische Erkrankungen (Diagnosegruppen) bei inzidenten Opioidpatientinnen und -patienten in 2019 mit Langzeitopioidtherapie in einem Jahr ab Inzidenz .....	115
Tabelle 2.24:	Parallele Verordnung von Opioiden und Antiepileptika im Jahr 2021 .....	117
Tabelle 2.25:	Die häufigsten parallel verordneten Opioide und Antiepileptika im Jahr 2021 .....	118
Tabelle 2.26:	Antidepressiva und ihre Dosierung in der Schmerztherapie .....	120

Tabelle 2.27:	Parallele Verordnung von Opioiden und Antidepressiva im Jahr 2021 .....	121
Tabelle 2.28:	Häufigste parallel verordnete Opiode und Antidepressiva im Jahr 2021 .....	121
Tabelle 2.29:	Verordnung von Opioiden und Tranquilizern im Jahr 2021 .....	124
Tabelle 2.30:	Verordnung von Opioiden und Laxanzien bei Versicherten mit Langzeitopioidthherapie im Jahr 2021 .....	126
Tabelle 2.31:	Häufigkeit stationärer Behandlung wegen Ileus bei inzidenter Opioidthherapie .....	127
Tabelle 2.32:	Häufigkeit stationärer Aufnahmen wegen Ileus pro 100.000 Versicherte mit Langzeitopioidthherapie im Jahr 2021 .....	128
Tabelle 2.33:	Verordnung von antiemetisch wirkenden Arzneimitteln bei Neubeginn einer Therapie mit Opioiden in den Jahren 2018 bis 2020 .....	130
Tabelle A 1:	Einteilung der Facharztgruppen .....	160

## Literaturverzeichnis

- Abdel-Rahman, O. (2016). Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: a systematic review. *Immunotherapy*, 8 (12), 1383–1391. doi: 10.2217/imt-2016-0075.
- Andrade, S., Bartels, D. B., Lange, R., Sandford, L. & Gurwitz, J. (2016). Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther*, 41 (5), 459–477. doi: 10.1111/jcpt.12422.
- Andre, T., Amonkar, M., Norquist, J. M., Shiu, K. K., Kim, T. W., Jensen, B. V. et al. (2021). Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 22 (5), 665–677. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4.
- Andresen, V., Banerji, V., Hall, G., Lass, A. & Emmanuel, A. V. (2018). The patient burden of opioid-induced constipation: New insights from a large, multinational survey in five European countries. *United European Gastroenterol J*, 6 (8), 1254–1266. doi: 10.1177/2050640618786145.
- Arnold, B., Brinkschmidt, T., Casser, H. R., Gralow, I., Irnich, D., Klimczyk, K. et al. (2009). [Multimodal pain therapy: principles and indications]. *Schmerz*, 23 (2), 112–120. doi: 10.1007/s00482-008-0741-x.
- Bagatini, F., Blatt, C. R., Maliska, G., Trespash, G. V., Pereira, I. A., Zimmermann, A. F. et al. (2011). Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*, 51 (1), 20–39. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/21412604>
- Bakhriansyah, M., Souverein, P. C., de Boer, A. & Klungel, O. H. (2017). Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: a case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 26 (10), 1141–1148. doi: 10.1002/pds.4183.
- Bally, M., Dendukuri, N., Rich, B., Nadeau, L., Helin-Salmivaara, A., Garbe, E. et al. (2017). Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*, 357, j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909.

- Barcella, C. A., Lamberts, M., McGettigan, P., Fosbol, E. L., Lindhardsen, J., Torp-Pedersen, C. et al. (2019). Differences in cardiovascular safety with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy—A nationwide study in patients with osteoarthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 124 (5), 629–641. doi: 10.1111/bcpt.13182.
- Baron, J. A., Sandler, R. S., Bresalier, R. S., Lanas, A., Morton, D. G., Riddell, R. et al. (2008). Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet*, 372 (9651), 1756–1764. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61490-7.
- Bastian, H., Glasziou, P. & Chalmers, I. (2010). Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med*, 7 (9), e1000326. doi: 10.1371/journal.pmed.1000326.
- Batuwitage, B. T., Kingham, J. G., Morgan, N. E. & Bartlett, R. L. (2007). Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J*, 83 (975), 66–68. doi: 10.1136/pgmj.2006.051151.
- Bekkering, G. E., Agoritsas, T., Lytvyn, L., Heen, A. F., Feller, M., Moutzouri, E. et al. (2019). Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*, 365, l2006. doi: 10.1136/bmj.l2006.
- Blaser, L. S., Tramonti, A., Egger, P., Haschke, M., Krahenbuhl, S. & Ratz Bravo, A. E. (2015). Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol*, 71 (2), 209–217. doi: 10.1007/s00228-014-1781-z.
- Bottomley, A., Coens, C., Mierzynska, J., Blank, C. U., Mandala, M., Long, G. V. et al. (2021). Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): health-related quality-of-life results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 22 (5), 655–664. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00081-4.
- Bradley, M. (2020). Reducing the risk of NSAID related gastrointestinal problems: an update. *Drug Ther Bull*, 58 (6), 89–92. doi: 10.1136/dtb.2019.000072.
- Casser, H. R. & Nagel, B. (2016). [Multimodal pain therapy in Germany: structure and quality]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 51 (1), 56–67. doi: 10.1055/s-0041-101756.
- Cepeda, M. S., Farrar, J. T., Baumgarten, M., Boston, R., Carr, D. B. & Strom, B. L. (2003). Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. *Clin Pharmacol Ther*, 74 (2), 102–112. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00152-8.

- Chatur, S., Vaduganathan, M., Claggett, B., Vardeny, O., Desai, A. S., Jhund, P. S. et al. (2023). Dapagliflozin and diuretic utilization in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehad283.
- Chaudhary, R., Pagali, S., Garg, J., Murad, M. H., Wysokinski, W. E. & McBane, R. D., 2nd. (2020). DOACs Versus VKAs in Older Adults Treated for Acute Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*, 68 (9), 2021–2026. doi: 10.1111/jgs.16549.
- Chong, L. L., Soon, Y. Y., Soekjojo, C. Y., Ooi, M., Chng, W. J. & de Mel, S. (2021). Daratumumab-based induction therapy for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 159, 103211. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103211.
- Crockett, S. D., Greer, K. B., Heidelbaugh, J. J., Falck-Ytter, Y., Hanson, B. J., Sultan, S. et al. (2019a). American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology*, 156 (1), 218–226. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.016.
- Crockett, S., Greer, K. B. & Sultan, S. (2019b). Opioid-Induced Constipation (OIC) Guideline. *Gastroenterology*, 156 (1), 228. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.044.
- Culver, M. A., Richards, E. C., Jarrell, D. H. & Edwards, C. J. (2017). Use of Prophylactic Ondansetron with Intravenous Opioids in Emergency Department Patients: A Prospective Observational Pilot Study. *J Emerg Med*, 53 (5), 629–634. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.06.040.
- Cutler, D. M. (2020). Are Pharmaceutical Companies Earning Too Much? *JAMA*, 323 (9), 829–830. doi: 10.1001/jama.2020.0351.
- Dasgupta, N., Funk, M. J., Proescholdbell, S., Hirsch, A., Ribisl, K. M. & Marshall, S. (2016). Cohort study of the impact of high-dose opioid analgesics on overdose mortality. *Pain Medicine (United States)*, 17 (1), 85–98. doi: 10.1111/pme.12907.
- Datto, C. J., LoCasale, R. J., Margolis, M. K., Thompson, C. L. & Coyne, K. S. (2016). Laxative utilization over time in chronic pain patients with opioid-induced constipation. *Pain Manag*, 6 (6), 531–541. doi: 10.2217/pmt-2016-0010.
- Desai, R., Williams, C. E., Greene, S. B., Pierson, S. & Hansen, R. A. (2011). Medication errors during patient transitions into nursing homes: characteristics and association with patient harm. *Am J Geriatr Pharmacother*, 9 (6), 413–422. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.10.005.

- Dreischulte, T., Morales, D. R., Bell, S. & Guthrie, B. (2015). Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney International*, 88 (2), 396–403. doi: 10.1038/ki.2015.101.
- Egelston, C. A., Guo, W., Yost, S. E., Ge, X., Lee, J. S., Frankel, P. H. et al. (2023). Immunogenicity and efficacy of pembrolizumab and doxorubicin in a phase I trial for patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Immunother*. doi: 10.1007/s00262-023-03470-y.
- Eichler, H. G., Kossmeier, M., Zeitlinger, M., & Schwarzer-Daum, B. (2023). Orphan drugs' clinical uncertainty and prices: Addressing allocative and technical inefficiencies in orphan drug reimbursement. *Front Pharmacol*, 14, 1074512. doi: 10.3389/fphar.2023.1074512.
- El-Ghazzi, N., Durando, X., Giro, A., & Herrmann, T. (2023). Targeted Treatment of Advanced Endometrial Cancer: Focus on Pembrolizumab. *Onco Targets Ther*, 16, 359–369. doi: 10.2147/OTT.S368050.
- Eluri, M., Spiller, H. A., Casavant, M. J., Chounthirath, T., Conner, K. A. & Smith, G. A. (2018). Analgesic-Related Medication Errors Reported to US Poison Control Centers. *Pain Med*, 19 (12), 2357–2370. doi: 10.1093/pm/pnx272.
- Ferreira, G. E., Abdel-Shaheed, C., Underwood, M., Finnerup, N. B., Day, R. O., McLachlan, A. et al. (2023). Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews. *BMJ*, 380, e072415. doi: 10.1136/bmj-2022-072415.
- Fischbach, W., Malfertheiner, P., Lynen Jansen, P., Bolten, W., Bornschein, J., Buderus, S. et al. (2016). [S2k-guideline *Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease]. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, 54 (4), 327–363. doi: 10.1055/s-0042-102967.
- Frederickson, A. M., Arndorfer, S., Zhang, I., Lorenzi, M., Insinga, R., Arunachalam, A. et al. (2019). Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy*, 11 (5), 407–428. doi: 10.2217/imt-2018-0193.
- Furlan, A. D., Reardon, R., Weppler, C. & National Opioid Use Guideline, G. (2010). Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 182 (9), 923–930. doi: 10.1503/cmaj.100187.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2021). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tagraxofusp. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/707/>.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2022). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tebentafusp. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/822/>.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2023a). Evaluationsbericht AdAM. Verfügbar unter: [https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/369/2023-02-23\\_AdAM\\_Evaluationsbericht.pdf](https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/369/2023-02-23_AdAM_Evaluationsbericht.pdf)
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2023b). Evaluationsbericht Rise-uP. Verfügbar unter: <https://innovationsfonds.g-ba.de/beschluesse/rise-up-ruecken-innovative-schmerztherapie-mit-e-health-fuer-unsere-patienten.86>
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2023c). Ergebnisbericht SCHMERZ-NETZ. Verfügbar unter: <https://innovationsfonds.g-ba.de/beschluesse/schmerz-netz-kinderschmerztherapie-vernetzt-sozialmedizinische-nachsorge-fuer-schwer-chronifizierte-paediatrische-schmerzpatienten.131>
- Gaither, J. R., Goulet, J. L., Becker, W. C., Crystal, S., Edelman, E. J., Gordon, K. et al. (2016). The Association Between Receipt of Guideline-Concordant Long-Term Opioid Therapy and All-Cause Mortality. *Journal of General Internal Medicine*, 31 (5), 492–501. doi: 10.1007/s11606-015-3571-4.
- Gao, L., Yang, Y., Cai, L. & Xiong, Y. (2022). Gender Differences in Pain Subtypes among Patients with Parkinson's Disease. *J Integr Neurosci*, 21 (4), 120. doi: 10.31083/j.jin2104120.
- Garfinkel, D. & Levy, Y. (2022). Poly-De-Prescribing to Treat Polypharmacy: Lowering the Flames of the First Iatrogenic Epidemic. *Isr Med Assoc J*, 24 (6), 393–398. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35734839>
- Giri, S., Grimshaw, A., Bal, S., Godby, K., Kharel, P., Djulbegovic, B. et al. (2020). Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 6 (11), 1759–1765. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4338.
- Gislason, G. H., Rasmussen, J. N., Abildstrom, S. Z., Schramm, T. K., Hansen, M. L., Fosbøl, E. L. et al. (2009). Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with

- use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Archives of Internal Medicine*, 169 (2), 141–149. doi: 10.1001/archinternmed.2008.525.
- Giusti, R., Mazzotta, M., Filetti, M., Daniele, G., Tsukuura, H., Ficorella, C. et al. (2019). Prophylactic use of antiemetics for prevention of opioid-induced nausea and vomiting: a survey about Italian physicians' practice. *Support Care Cancer*, 27 (9), 3531–3535. doi: 10.1007/s00520-019-4663-1.
- Glintborg, B., Andersen, S. E. & Dalhoff, K. (2007). Insufficient communication about medication use at the interface between hospital and primary care. *Quality & safety in health care*, 16 (1), 34–39.
- Gomes, T., Juurlink, D. N., Antoniou, T., Mamdani, M. M., Paterson, J. M. & van den Brink, W. (2017). Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med*, 14 (10), e1002396. doi: 10.1371/journal.pmed.1002396.
- Gordon, N. C., Gear, R. W., Heller, P. H., Paul, S., Miaskowski, C. & Levine, J. D. (1995). Enhancement of morphine analgesia by the GABAB agonist baclofen. *Neuroscience*, 69 (2), 345–349. doi: 10.1016/0306-4522(95)00335-g.
- Grandt, D. & Gamstätter, T. (2023). S2k-Leitlinie Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität – Living Guideline. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/100-001>
- Grandt, D., Lappe, V. & Schubert, I. (2022). BARMER Arzneimittelreport 2022 Arzneimitteltherapie 2025. Sicher. Digital. (Band 36). Berlin: Plump Druck & Medien GmbH, Rheinbreitbach.
- Hanson, B., Siddique, S. M., Scarlett, Y., Sultan, S. & American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines, C. (2019). American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology*, 156 (1), 229–253 e225. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.018.
- Häuser, W., Bock, F., Huppe, M., Nothacker, M., Norda, H., Radbruch, L. et al. (2020). Empfehlungen der zweiten Aktualisierung der Leitlinie LONTS : Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen [Recommendations of the second update of the LONTS guidelines : Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain]. *Schmerz*, 34 (3), 204–244. doi: 10.1007/s00482-020-00472-y.

- Häuser, W., Schmutzer, G., Henningsen, P. & Brähler, E. (2014). Chronic pain, pain disease, and satisfaction of patients with pain treatment in Germany. Results of a representative population survey. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 28, 483–492. doi: 10.1007/s00482-014-1438-y.
- Hayes, M., Hutchinson, A. & Kerr, D. (2023). Gender-based differences in assessment and management of acute abdominal pain in the emergency department: A retrospective audit. *Australas Emerg Care*. doi: 10.1016/j.auec.2023.03.001.
- Heerspink, H. J. L., Stefansson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F. et al. (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 383 (15), 1436–1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
- Heinrich, M. C., Jones, R. L., Mehren, M. von, Schöffski, P., Serrano, C., Kang, Y.-K. et al. (2020). Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 21 (7), 935–946. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30269-2.
- Herzog, T. J., Hays, J. L., Barlin, J. N., Buscema, J., Cloven, N. G., Kong, L. R. et al. (2023). ARTISTRY-7: Phase III trial of nemvaleukin alfa plus pembrolizumab vs chemotherapy for platinum-resistant ovarian cancer. *Future Oncol*. doi: 10.2217/fo-2023-0246.
- Higa, S., Nakamura, T. & Ohwaki, K. (2022). Inverse Association Between Persistence With Antidepressant Medication and Onset of Chronic Pain in Patients With Depression: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol*, 42 (3), 270–279. doi: 10.1097/JCP.0000000000001544.
- Hoffmann, F., Bantel, C. & Jobski, K. (2020). Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985–2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 126 (2), 116–125. doi: 10.1111/bcpt.13310.
- Hoffmann, F., Meinecke, P., Freitag, M. H., Glaeske, G., Schulze, J. & Schmiemann, G. (2015). Who gets dipyrone (metamizole) in Germany? Prescribing by age, sex and region. *J Clin Pharm Ther*, 40 (3), 285–288. doi: 10.1111/jcpt.12261.
- Ibanez, L., Vidal, X., Ballarin, E. & Laporte, J. R. (2005). Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol*, 60 (11), 821–829. doi: 10.1007/s00228-004-0836-y.
- Ishihara, M., Iihara, H., Okayasu, S., Yasuda, K., Matsuura, K., Suzui, M. et al. (2010). Pharmaceutical interventions facilitate premedication and prevent opioid-induced

- constipation and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer*, 18(12), 1531–1538. doi: 10.1007/s00520-009-0775-3.
- Jhund, P. S., Claggett, B. L., Talebi, A., Butt, J. H., Gasparyan, S. B., Wei, L. J. et al. (2023). Effect of Dapagliflozin on Total Heart Failure Events in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *JAMA Cardiol*. doi: 10.1001/jamacardio.2023.0711.
- Kalk, N. J., Chiu, C. T., Sadoughi, R., Baho, H., Williams, B. D., Taylor, D. et al. (2022). Fatalities associated with gabapentinoids in England (2004–2020). *Br J Clin Pharmacol*, 88(8), 3911–3917. doi: 10.1111/bcp.15352.
- Kanbayashi, Y. & Hosokawa, T. (2014). Predictive factors for nausea or vomiting in patients with cancer who receive oral oxycodone for the first time: is prophylactic medication for prevention of opioid-induced nausea or vomiting necessary? *J Palliat Med*, 17(6), 683–687. doi: 10.1089/jpm.2013.0613.
- Keeping, S., Wu, E., Chan, K., Mojebi, A., Ferrante, S. A. & Balakumaran, A. (2018). Pembrolizumab versus the standard of care for relapsed and refractory classical Hodgkin's lymphoma progressing after brentuximab vedotin: an indirect treatment comparison. *Expert Rev Hematol*, 11(6), 503–511. doi: 10.1080/17474086.2018.1475226.
- Keogh, E. (2022). Sex and gender differences in pain: past, present, and future. *Pain*, 163(Suppl 1), 108–116. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002738.
- Klose, S., Pflock, R., König, I. R., Linder, R. & Schwaninger, M. (2020). Metamizole and the risk of drug-induced agranulocytosis and neutropenia in statutory health insurance data. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 393(4), 681–690. doi: 10.1007/s00210-019-01774-4.
- Kranz, P., McGauran, N., Banzi, R., Unal, C., Lotz, F., & Kaiser, T. (2023). Reforming EU and national orphan drug regulations to improve outcomes for patients with rare diseases. *BMJ*, 381, e072796. doi: 10.1136/bmj-2022-072796.
- Landgren, O., Hultcrantz, M., Diamond, B., Lesokhin, A. M., Mailankody, S., Hassoun, H. et al. (2021). Safety and Effectiveness of Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab Combination Therapy for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The MANHATTAN Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0611.
- Langman, M. J., Weil, J., Wainwright, P., Lawson, D. H., Rawlins, M. D., Logan, R. F. et al. (1994). Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal

- anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 343 (8905), 1075–1078. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90185-6.
- Lapi, F., Azoulay, L., Yin, H., Nessim, S. J. & Suissa, S. (2013). Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, e8525. doi: 10.1136/bmj.e8525.
- Ledley, F. D., McCoy, S. S., Vaughan, G. & Cleary, E. G. (2020). Profitability of Large Pharmaceutical Companies Compared With Other Large Public Companies. *JAMA*, 323 (9), 834–843. doi: 10.1001/jama.2020.0442.
- Lee, J. J., Ha, A. C. T., Dorian, P., Verma, M., Goodman, S. G. & Friedrich, J. O. (2021). Meta-Analysis of Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin According to Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*, 140, 62–68. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.10.064.
- Liao, X. Z., Fu, Y. H., Ma, J. Y., Zhu, W. G. & Yuan, P. (2020). Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Peripheral Artery Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*, 34 (3), 391–399. doi: 10.1007/s10557-020-06962-6.
- LoCasale, R. J., Datto, C., Wilson, H., Yeomans, K. & Coyne, K. S. (2016). The Burden of Opioid-Induced Constipation: Discordance Between Patient and Health Care Provider Reports. *J Manag Care Spec Pharm*, 22 (3), 236–245. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.3.236.
- Markovic, U., Romano, A., Del Fabro, V., Bellofiore, C., Bulla, A., Parisi, M. S. et al. (2021). Daratumumab as Single Agent in Relapsed/Refractory Myeloma Patients: A Retrospective Real-Life Survey. *Front Oncol*, 11, 624405. doi: 10.3389/fonc.2021.624405.
- Marschall, U., L'Hoest, H., Radbruch, L. & Häuser, W. (2016). Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 20 (5), 767–776. doi: 10.1002/ejp.802.
- Masclee, G. M. C., Valkhoff, V. E., Coloma, P. M., de Ridder, M., Romio, S., Schuemie, M. J. et al. (2014). Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*, 147 (4), 784–792.e789; quiz e713-714. doi: 10.1053/j.gastro.2014.06.007.

- Mehren, M. von, Heinrich, M. C., Shi, H., Iannazzo, S., Mankoski, R., Dimitrijević, S. et al. (2021). Clinical efficacy comparison of avapritinib with other tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors with PDGFRA D842V mutation: a retrospective analysis of clinical trial and real-world data. *BMC Cancer*, 21 (1), 291. doi: 10.1186/s12885-021-08013-1.
- Mo, D. C., Luo, P. H., Huang, S. X., Wang, H. L. & Huang, J. F. (2021). Safety and efficacy of pembrolizumab plus lenvatinib versus pembrolizumab and lenvatinib monotherapies in cancers: A systematic review. *Int Immunopharmacol*, 91, 107281. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107281.
- Monteiro, C., Silvestre, S., Duarte, A. P. & Alves, G. (2022). Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Elderly: An Analysis of Published Literature and Reports Sent to the Portuguese Pharmacovigilance System. *Int J Environ Res Public Health*, 19 (6). doi: 10.3390/ijerph19063541.
- Moore, R. A., Straube, S., Wiffen, P. J., Derry, S. & McQuay, H. J. (2009). Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD007076. doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.
- Morello, C. M., Leckband, S. G., Stoner, C. P., Moorhouse, D. F. & Sahagian, G. A. (1999). Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med*, 159 (16), 1931–1937. doi: 10.1001/archinte.159.16.1931.
- Muheim, L., Signorell, A., Markun, S., Chmiel, C., Neuner-Jehle, S., Blozik, E. et al. (2021). Potentially inappropriate proton-pump inhibitor prescription in the general population: a claims-based retrospective time trend analysis. *Therap Adv Gastroenterol*, 14, 1756284821998928. doi: 10.1177/1756284821998928.
- Nardino, R. J., Vender, R. J. & Herbert, P. N. (2000). Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol*, 95 (11), 3118–3122. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03259.x.
- Nathan, P., Hassel, J. C., Rutkowski, P., Baurain, J.-F., Butler, M. O., Schlaak, M. et al. (2021). Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*, 385 (13), 1196–1206. doi: 10.1056/NEJMoa2103485.
- Neumann, J. (2009). Advise against metamizole. *Dtsch Arztebl Int*, 106 (4), 55–56; author reply 56. doi: 10.3238/arztebl.2009.0055c.

- Nikolaus, T. & Zeyfang, A. (2004). Pharmacological treatments for persistent non-malignant pain in older persons. *Drugs Aging*, 21 (1), 19–41. doi: 10.2165/00002512-200421010-00003.
- Oh, H. J., Ryu, K. H., Park, B. J. & Yoon, B. H. (2021). The risk of gastrointestinal hemorrhage with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100 (11), e25216. doi: 10.1097/md.00000000000025216.
- Osanlou, R., Walker, L., Hughes, D. A., Burnside, G. & Pirmohamed, M. (2022). Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open*, 12(7), e055551. doi: 10.1136/bmjopen-2021-055551.
- Osborne, N. R. & Davis, K. D. (2022). Sex and gender differences in pain. *Int Rev Neurobiol*, 164, 277–307. doi: 10.1016/bs.irn.2022.06.013.
- Page, J. & Henry, D. (2000). Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med*, 160 (6), 777–784. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737277>
- Paller, C. J., Campbell, C. M., Edwards, R. R. & Dobs, A. S. (2009). Sex-based differences in pain perception and treatment. *Pain Med*, 10 (2), 289–299. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00558.x.
- Panagioti, M., Stokes, J., Esmail, A., Coventry, P., Cheraghi-Sohi, S., Alam, R. et al. (2015). Multimorbidity and Patient Safety Incidents in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 10 (8), e0135947. doi: 10.1371/journal.pone.0135947.
- Park, T. W., Saitz, R., Ganoczy, D., Ilgen, M. A. & Bohnert, A. S. B. (2015). Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, h2698. doi: 10.1136/bmj.h2698.
- Pemmaraju, N., Lane, A. A., Sweet, K. L., Stein, A. S., Vasu, S., Blum, W. et al. (2019). Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med*, 380 (17), 1628–1637. doi: 10.1056/NEJMoa1815105.
- Pergolizzi, J. V., Jr, Christo, P. J., LeQuang, J. A. & Magnusson, P. (2020). The Use of Peripheral mu-Opioid Receptor Antagonists (PAMORA) in the Management of Opioid-Induced Constipation: An Update on Their Efficacy and Safety. *Drug Des Devel Ther*, 14, 1009–1025. doi: 10.2147/DDDT.S221278.

- Piper, J. M., Ray, W. A., Daugherty, J. R. & Griffin, M. R. (1991). Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Internal Medicine*, 114 (9), 735–740. doi: 10.7326/0003-4819-114-9-735.
- Pogatzki-Zahn, E. & Meißner, W. (2021). S3 Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-025>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S. et al. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161 (9), 1976–1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
- Ray, W. A., Chung, C. P., Murray, K. T., Smalley, W. E., Daugherty, J. R., Dupont, W. D. et al. (2016). Association of Proton Pump Inhibitors With Reduced Risk of Warfarin-Related Serious Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology*, 151 (6), 1105–1112.e1110. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.054.
- Reist, L., Erlenwein, J., Meissner, W., Stammschulte, T., Stuber, F. & Stamer, U. M. (2018). Dipyron is the preferred nonopioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German-speaking countries. *Eur J Pain*. doi: 10.1002/ejp.1194.
- Remelli, F., Ceresini, M. G., Trevisan, C., Noale, M. & Volpato, S. (2022). Prevalence and impact of polypharmacy in older patients with type 2 diabetes. *Aging Clin Exp Res*. doi: 10.1007/s40520-022-02165-1.
- Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L. et al. (2015). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 372 (26), 2521–2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.
- Rudin, R. S. & Bates, D. W. (2014). Let the left hand know what the right is doing: a vision for care coordination and electronic health records. *J Am Med Inform Assoc*, 21 (1), 13–16. doi: 10.1136/amiajnl-2013-001737.
- Scarpignato, C., Gatta, L., Zullo, A., Blandizzi, C., Group, S.-A.-F., Italian Society of Pharmacology, t. I. A. o. H. G. et al. (2016). Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC medicine*, 14 (1), 179. doi: 10.1186/s12916-016-0718-z.
- Scheiman, J. M. (2016). NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians. *J Clin Gastroenterol*, 50 (1), 5–10. doi: 10.1097/MCG.0000000000000432.

- Scherrer, J. F., Salas, J., Miller-Matero, L. R., Sullivan, M. D., Ballantyne, J. C., Debar, L. et al. (2022). Long-term prescription opioid users' risk for new-onset depression increases with frequency of use. *Pain*, 163 (8), 1581–1589. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002547.
- Schjerning Olsen, A. M., Fosbol, E. L., & Gislason, G. H. (2014). The impact of NSAID treatment on cardiovascular risk – insight from Danish observational data. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 115 (2), 179–184. doi: 10.1111/bcpt.12244.
- Scholle, O., Kollhorst, B. & Haug, U. (2019). Are prescribers not aware of cardiovascular contraindications for diclofenac? A claims data analysis. *J Intern Med*. doi: 10.1111/joim.12990.
- Schwappach, D. L. (2014). Risk factors for patient-reported medical errors in eleven countries. *Health Expect*, 17 (3), 321–331. doi: 10.1111/j.1369-7625.2011.00755.x.
- Sebode, M., Lohse, A. W. & Schramm, C. (2020). Metamizole Has Been Overlooked as a Trigger for Acute Liver Injury and Acute Liver Failure. *Dtsch Arztebl Int*, 117 (37), 610. doi: 10.3238/arztebl.2020.0610a.
- Shirvalkar, P., Prosky, J., Chin, G., Ahmadipour, P., Sani, O. G., Desai, M. et al. (2023). First-in-human prediction of chronic pain state using intracranial neural biomarkers. *Nat Neurosci*. doi: 10.1038/s41593-023-01338-z.
- Sizar, O., Genova, R. & Gupta, M. (2023). Opioid Induced Constipation. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Slawson, D. C. (2022). No Improved Patient-Oriented Outcomes With Sacubitril/Valsartan in Adults With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Am Fam Physician*, 105 (6), Online. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35704816>
- Smith, H. S. & Laufer, A. (2014). Opioid induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*, 722, 67–78. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.09.074.
- Smith, M. R., Saad, F., Chowdhury, S., Oudard, S., Hadaschik, B. A., Graff, J. N. et al. (2018). Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 378 (15), 1408–1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546.
- Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Claggett, B., de Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F. et al. (2022). Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 387 (12), 1089–1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.

- Sommer, C., Klose, P., Welsch, P., Petzke, F. & Häuser, W. (2020). Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Eur J Pain*, 24 (1), 3–18. doi: 10.1002/ejp.1494.
- Sonohata, M., Wada, S., Koretaka, Y., Morioka, Y., Mishima, H. & Mawatari, M. (2022). A Survey of the Incidence of Constipation in Patients with Chronic Non-cancer Pain Using Opioid Analgesics in Japan. *Pain Ther*, 11 (3), 845–859. doi: 10.1007/s40122-022-00392-y.
- Sovran, V., Ytsma, A., Husak, L. & Johnson, T. (2020). Coordination of Care Could Improve: Canadian Results from the Commonwealth Fund International Health Policy Survey of Primary Care Physicians. *Healthc Q*, 23 (2), 6–8. doi: 10.12927/hcq.2020.26283.
- Stamer, U. M., Gundert-Remy, U., Biermann, E., Erlenwein, J., Meibetaner, W., Wirz, S. et al. (2017). [Dipyrone (metamizole) : Considerations on monitoring for early detection of agranulocytosis]. *Schmerz*, 31 (1), 5–13. doi: 10.1007/s00482-016-0160-3.
- Stammschulte, T., Ludwig, W. D., Muhlbauer, B., Bronder, E. & Gundert-Remy, U. (2015). Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012. *Eur J Clin Pharmacol*, 71 (9), 1129–1138. doi: 10.1007/s00228-015-1895-y.
- Statista (2023). Prävalenz von Schmerzen in Deutschland. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1295004/umfrage/umfrage-zur-praeva-lenz-von-schmerzen-in-deutschland-nach-art-des-schmerzes/>
- Stirland, L. E., Gonzalez-Saavedra, L., Mullin, D. S., Ritchie, C. W., Muniz-Terrera, G. & Russ, T. C. (2020). Measuring multimorbidity beyond counting diseases: systematic review of community and population studies and guide to index choice. *BMJ*, 368, m160. doi: 10.1136/bmj.m160.
- Sun, W., Veeramachaneni, N., Al-Rajabi, R., Madan, R., Kasi, A., Al-Kasspooles, M. et al. (2023). A phase II study of perioperative pembrolizumab plus mFOLFOX in patients with potentially resectable esophagus, gastroesophageal junction (GEJ), and stomach adenocarcinoma. *Cancer Med*. doi: 10.1002/cam4.6263.
- Tamura, T., Kawakado, K., Makimoto, G. O., Nakanishi, M. & Kuyama, S. (2021). Effect of Prophylactic Anti-emetics on Opioid-induced Nausea and Vomiting: A Retrospective Observational Cohort Study. *In Vivo*, 35 (3), 1737–1742. doi: 10.21873/invivo.12432.

- Tölle, T., Fitzcharles, M. A. & Häuser, W. (2021). Is opioid therapy for chronic non-cancer pain associated with a greater risk of all-cause mortality compared to non-opioid analgesics? A systematic review of propensity score matched observational studies. *Eur J Pain*, 25 (6), 1195–1208. doi: 10.1002/ejp.1742.
- Trullas, A., Delgado, J., Genazzani, A., Mueller-Berghaus, J., Migali, C., Muller-Egert, S. et al. (2021). The EMA assessment of pembrolizumab as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with metastatic microsatellite instability-high or mismatch repair deficient colorectal cancer. *ESMO Open*, 6 (3), 100145. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100145.
- Tsukuura, H., Ando, Y., Gyawali, B., Matsumoto, M., Sugishita, M., Honda, K. et al. (2015). Prophylactic Use of Antiemetics for Prevention of Opioid-Induced Nausea and Vomiting: A Questionnaire Survey among Japanese Physicians. *J Palliat Med*, 18 (11), 977–980. doi: 10.1089/jpm.2015.0203.
- Tsukuura, H., Miyazaki, M., Morita, T., Sugishita, M., Kato, H., Murasaki, Y. et al. (2018). Efficacy of Prophylactic Treatment for Oxycodone-Induced Nausea and Vomiting Among Patients with Cancer Pain (POINT): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Oncologist*, 23 (3), 367–374. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0225.
- Varrassi, G., Banerji, V., Gianni, W., Marinangeli, F. & Pinto, C. (2021). Impact and Consequences of Opioid-Induced Constipation: A Survey of Patients. *Pain Ther*, 10 (2), 1139–1153. doi: 10.1007/s40122-021-00271-y.
- Vijayvargiya, P., Camilleri, M., Vijayvargiya, P., Erwin, P. & Murad, M. H. (2020). Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of treatments for opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther*, 52 (1), 37–53. doi: 10.1111/apt.15791.
- Vogler, S., Paris, V., Ferrario, A., Wirtz, V. J., de Joncheere, K., Schneider, P. et al. (2017). How Can Pricing and Reimbursement Policies Improve Affordable Access to Medicines? Lessons Learned from European Countries. *Appl Health Econ Health Policy*, 15 (3), 307–321. doi: 10.1007/s40258-016-0300-z.
- Vokinger, K. N., Hwang, T. J., Grischott, T., Reichert, S., Tibau, A., Rosemann, T., & Kesselheim, A. S. (2020). Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis. *Lancet Oncol*, 21 (5), 664–670. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30139-X.

- Wang, J., Feng, Z., Dong, Z., Li, W., Chen, C., Gu, Z. et al. (2021). Does Having a Usual Primary Care Provider Reduce Polypharmacy Behaviors of Patients With Chronic Disease? A Retrospective Study in Hubei Province, China. *Front Pharmacol*, 12, 802097. doi: 10.3389/fphar.2021.802097.
- Weber, S., Benesic, A., Neumann, J. & Gerbes, A. L. (2021). Liver Injury Associated with Metamizole Exposure: Features of an Underestimated Adverse Event. *Drug Saf*. doi: 10.1007/s40264-021-01049-z.
- Windgassen, S. S., Sutherland, S., Finn, M. T. M., Bonnet, K. R., Schlundt, D. G., Reynolds, W. S. et al. (2022). Gender differences in the experience of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Front Pain Res (Lausanne)*, 3, 954967. doi: 10.3389/fpain.2022.954967.
- Wintemute, K., Greiver, M., McIsaac, W., Del Giudice, M. E., Sullivan, F., Aliarzadeh, B. et al. (2019). Choosing Wisely Canada campaign associated with less overuse of thyroid testing: Retrospective parallel cohort study. *Can Fam Physician*, 65 (11), e487–e496. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31722930>
- Witherington, E. M., Pirezada, O. M. & Avery, A. J. (2008). Communication gaps and readmissions to hospital for patients aged 75 years and older: observational study. *Qual Saf Health Care*, 17 (1), 71–75. doi: 10.1136/qshc.2006.020842.
- Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A. et al. (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 380 (4), 347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
- Wolff, R., Clar, C., Lerch, C. & Kleijnen, J. (2011). [Epidemiology of chronic non-malignant pain in Germany]. *Schmerz*, 25 (1), 26–44. doi: 10.1007/s00482-010-1011-2.
- Wong, J. J., Tricco, A. C., Cote, P., Liang, C. Y., Lewis, J. A., Bouck, Z. et al. (2022). Association Between Depressive Symptoms or Depression and Health Outcomes for Low Back Pain: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 37 (5), 1233–1246. doi: 10.1007/s11606-021-07079-8.

- Wright, A., Pang, J., Feblowitz, J. C., Maloney, F. L., Wilcox, A. R., Ramelson, H. Z. et al. (2011). A method and knowledge base for automated inference of patient problems from structured data in an electronic medical record. *J Am Med Inform Assoc*, 18 (6), 859–867. [10.1136/amiajnl-2011-000121](https://doi.org/10.1136/amiajnl-2011-000121).
- Wu, H. X., Liu, K. K., Li, B. N., Liu, S. & Jin, J. C. (2022). Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in the treatment of middle-aged and elderly patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*, 11 (5), 1811–1825. doi: [10.21037/apm-22-503](https://doi.org/10.21037/apm-22-503).
- Xu, W., Li, D., Sun, Y., Ran, X., Wang, B., Wu, W. et al. (2019). Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis. *Eur J Haematol*, 103 (6), 542–551. doi: [10.1111/ejh.13317](https://doi.org/10.1111/ejh.13317).

## Autorenverzeichnis

Daniel Grandt, Prof. Dr. med., Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I, Klinikum Saarbrücken gGmbH.

Veronika Lappe, Dr. rer. hum. biol., MPH, Senior Researcher, PMV forschungsgruppe an der Medizinischen Fakultät und Uniklinik Köln.

Ingrid Schubert, Dr. rer. soc., Senior Researcher, PMV forschungsgruppe an der Medizinischen Fakultät und Uniklinik Köln.