

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 8

Gerd Glaeske
Christel Schicktanz

mit Beiträgen von Stanislava Dicheva, Falk Hoffmann, Jana Schulze,
Marcel Sieberer und Roland Windt

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

BARMER GEK Arzneimittelreport

2011

Auswertungsergebnisse der
BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2009 bis 2010

Juni 2011

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 8

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

BARMER GEK Arzneimittelreport 2011

- Herausgeber: BARMER GEK
Hauptverwaltung Schwäbisch Gmünd
Abteilung Versorgungsforschung
Gottlieb-Daimler-Straße 19
73529 Schwäbisch Gmünd
www.barmer-gek.de
- Autoren: Gerd Glaeske, Christel Schick Tanz
Zentrum für Sozialpolitik (ZeS),
Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und
Versorgungsforschung
Forschungsschwerpunkt „Arzneimittelversorgungsforschung“
Universität Bremen, Mary-Sommerville-Str. 5, 28359 Bremen
- Verlag: Asgard-Verlag, Einsteinstraße 10, 53757 St. Augustin
- ISBN: 978-3-537-44108-9

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	5
Danksagung	7
1 Arzneimittelabhängigkeit – eine stille Sucht	9
1.1 Die Verbreitung von potenziell suchtauslösenden Mitteln	10
1.2 Schlaf- und Beruhigungsmittel.....	10
1.3 Tranquilizer	13
1.4 Schlafmittel bei älteren Menschen.....	16
1.5 Andere Arzneimittel mit einem Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial	19
2 Ergebnisse der Arzneimittelanalysen	24
2.1 Methodik	24
2.2 4% mehr Packungen, aber 7% höhere Ausgaben.....	28
2.2.1 Die Asymmetrie der patientenbezogenen Ausgaben.....	54
2.2.2 Fazit.....	56
3 Spezielle Analysen zu den einzelnen Indikationsgebieten	59
3.1 Verordnungen von Benzodiazepinen bei Alkoholabhängigkeit	59
3.2 Zur Versorgung von Demenzerkrankten mit Neuroleptika.....	73
3.3 „Antibabypille“	89
3.4 Biologicals und Biosimilars	113
3.5 Versorgung mit Krebstherapeutika im Jahr 2010	130
4 Tabellenverzeichnis	145
5 Abbildungsverzeichnis	147
6 Anhang	149
7 Literaturverzeichnis	166

Vorwort

Der BARMER GEK Arzneimittelreport 2011 setzt die Suche nach Möglichkeiten einer Verbesserung der medizinischen Versorgung unserer Versicherten fort. Analysen und Berichte unter anderem zu folgenden Themen sind in diesem Buch enthalten:

- Werden Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum bestimmte Beruhigungs- oder Schlafmittel (Benzodiazepine) verschrieben, können erhebliche Probleme entstehen. Ein Risiko, Schäden durch falsche und unüberlegte Medikation davonzutragen, besteht wie bei der Demenz auch hier vor allem bei älteren Menschen – obwohl die Medizin doch antritt, dem Menschen zu helfen.
- Wie gehen wir mit an Demenz erkrankten Menschen um? Welche Probleme entstehen insbesondere durch die Verschreibung so genannter Neuroleptika bei diesen Patienten?
- Und wir untersuchen – 50 Jahre nach ihrer Einführung – aktuelle Daten zur Verschreibung der so genannten „Antibabypille“.
- Welche Effizienzverbesserungen sind durch die Verwendung von Biosimilars anstelle von Biologicals möglich?
- Aktuelle Entwicklungen in der Krebstherapie und bei den dort verwendeten Medikamenten (Zytostatika).

Es besteht kein Zweifel, dass Arzneimittel für Patienten segensreich und nützlich sein können. Dieses Buch identifiziert aber auch Beispiele und Bereiche, in denen diese Feststellung nicht uneingeschränkt gilt. Unser Vertragshandeln ebenso wie unser politischer Einfluss richten sich auf Änderungen und Verbesserungen in solchen Fällen.

Der BARMER GEK Arzneimittelreport wird erstellt in Kooperation mit dem Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) der Universität Bremen. Unser Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ZeS für alle vorgenommenen Auswertungen und für die Erstellung des Reports.

Wir hoffen, dass auch diese Publikation in unserer Report-Reihe auf Interesse bei den Leserinnen und Lesern stoßen wird.

Berlin, im Juni 2011

Dr. jur. Rolf-Ulrich Schlenker

Prof. Dr. Gerd Glaeske

Danksagung

Der nun vorgelegte Arzneimittelreport erscheint zum zweiten Mal in der BARMER GEK Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse auf der Basis von Daten für insgesamt knapp über 9 Mio. Menschen, die während des Jahres 2010 bei der BARMER GEK versichert waren.

Die Erstellung dieses Reports in unserer Arbeitsgruppe Arzneimittelversorgungsforschung im Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen wäre nicht möglich gewesen ohne die Hilfe vieler Kolleginnen und Kollegen: Wir möchten daher Frau Dicheva, Frau Fritsch, Frau Höfel, Frau Kretschmer, Frau Schulze, Frau Stahn, Frau Tamminga sowie Herrn Hemmer, Herrn Dr. Hoffmann, Herrn Jacobs, Herrn Lüningshake und Herrn Dr. Windt für die Mitarbeit an verschiedenen Stellen danken. Als externe Experten haben Herr PD Dr. Hartmann, Chefarmpharmazeut der Apotheke des Klinikums Jena und Herr Dr. Sieberer, Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie von der Medizinischen Hochschule Hannover, mitgearbeitet – dafür möchten wir uns herzlich bedanken. Und dass der Arzneimittelreport in der bewährten Form wieder veröffentlicht werden kann, verdanken wir der uneingeschränkten Unterstützung des Vorstands der BARMER GEK, vor allem aber dem für die Versorgungsforschung zuständigen stellvertretenden Vorstandsvorsitzenden Herrn Dr. Rolf-Ulrich Schlenker. Wie in den vergangenen Jahren möchten wir den Leserinnen und Lesern mit diesem Arzneimittelreport wiederum Einblicke in die Arzneimittelversorgung mit Daten, Analysen und Kommentierungen anbieten. Wir hoffen, dass dieser Report für die notwendigen Diskussionen von Nutzen sein kann.

1 **Arzneimittelabhängigkeit – eine stille Sucht ***

Gerd Glaeske

In diesem BARMER GEK Arzneimittelreport wird auch das Thema Arzneimittelabhängigkeit behandelt. Dabei geht es vor allem um Menschen, bei denen eine Alkoholabhängigkeit in den ambulanten Diagnosen dokumentiert ist, die aber trotzdem Arzneimittel aus der Familie der Benzodiazepine verordnet bekommen**. Diese Mittel werden in diesem Kapitel neben anderen vorgestellt, die ebenfalls Missbrauch und Abhängigkeit begünstigen und auslösen können. Dass solche Mittel an Alkoholabhängige verordnet werden, kann als „Kunstfehler“ kritisiert werden. Seit Jahren wird nämlich immer wieder darauf hingewiesen, dass Arzneimittel mit bekanntem Abhängigkeitspotenzial nicht an Menschen verordnet werden sollten, bei denen bereits eine Abhängigkeit vorliegt – die additiven Wirkungen z.B. von Alkohol und Schlaf- und Beruhigungsmitteln sind längst bekannt, sie schaden den Betroffenen. Die Wirkungen und die unerwünschten Wirkungen werden verstärkt, die Abhängigkeit verfestigt sich, insbesondere auch bei älteren Menschen, es kommt zu Unaufmerksamkeit, zur Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten und der sozialen Kompetenzen, zu Gangunsicherheit mit der Folge von z.T. schweren und schlecht heilenden Brüchen an Hüfte und Oberschenkel, die zu Krankenhausaufenthalten und zur Pflegebedürftigkeit führen.

Schätzungen weisen darauf hin, dass etwa vier bis fünf Prozent aller häufig verordneten Arzneimittel ein eigenes Suchtpotenzial besitzen, das im Hinblick auf die Dauer, die Dosierung und die Indikation sorgfältig berücksichtigt werden sollte, aber oftmals nicht ausreichend beachtet wird. Ein großer Anteil dieser Mittel – geschätzt etwa ein Drittel bis die Hälfte – wird nicht wegen akut medizinischer Probleme, sondern langfristig zur Suchtunterhaltung und zur Vermeidung von Entzugserscheinungen verordnet.

* Dieser Text wurde mit ähnlichem, aber weit ausführlicherem Inhalt von Prof. Glaeske im „Jahrbuch Sucht“ 2011 publiziert.

** Siehe Kapitel 3.1 Verordnungen von Benzodiazepinen bei Alkoholabhängigkeit.

Abhängigkeit und Sucht sind aber unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln, die ebenso wie andere Nebenwirkungen beachtet und möglichst vermieden werden müssen (Janhsen & Glaeske, 2002; Glaeske et al., 2008; Hoffmann & Glaeske, 2006).

1.1 Die Verbreitung von potenziell suchtauslösenden Mitteln

Die meisten der mit einem Suchtpotenzial belasteten Arzneimittel kommen aus dem Bereich der Schlaf- und Beruhigungsmittel sowie der Tranquillizer. Auch bestimmte andere Psychopharmaka wie die neueren Antidepressiva gehören zu den Mitteln, auf die man stärker zu achten hat, weil viele Menschen Probleme haben, diese Präparate abzusetzen. Hier geht es denn auch weniger um eine Abhängigkeitsentwicklung im eigentlichen Sinne, sondern mehr um eine Gewöhnung an ein Mittel, das offensichtlich bei vielen Menschen positive Gefühle hervorruft, auf die sie nicht mehr verzichten möchten. Weitere Anmerkungen dazu weiter unten.

1.2 Schlaf- und Beruhigungsmittel

Im Jahre 2010 wurden insgesamt 27,95 Mio. Packungen Schlaf- und Beruhigungsmittel verkauft (-2% gegenüber 2008), darunter vor allem Mittel, die Benzodiazepin- und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe (19,5 Mio. oder 69% aller Packungen) oder pflanzliche Extrakte wie z.B. Baldrian-, Hopfen- oder Passionsblumenextrakte enthalten (8,5 Mio. Packungen oder 31% aller Packungen). Der Industrieumsatz beträgt etwa 122 Mio. Euro, dies entspricht einem Apothekenumsatz von rund 300 Mio. Euro. In Tabelle 1.1 sind die im Jahre 2010 meist verkauften chemisch-synthetisierten Schlafmittel und ihr mögliches Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial genannt. Häufig verkaufte pflanzliche Mittel wie Baldriparan® stark für die Nacht und zur Beruhigung (zusammen 2,1 Mio. Packungen) oder Mittel wie Kytta Sedativum® (480 Tsd. Packungen) sind in der Übersicht nicht aufgeführt, da sie kein substanzspezifisches Missbrauchspotenzial mit sich bringen. Allerdings ist eine schlafanstoßende Wirkung nur bedingt von solchen Mitteln zu erwarten.

Tabelle 1.1 Die 20 meistverkauften Schlafmittel nach Packungsmengen im Jahre 2010 (rp=rezeptpflichtig) (Gesamtabsatz 28 Mio. Packungen, Gesamtindustriumsatz 122 Mio. Euro)

Rang	Präparat	Wirkstoff	Absatz 2010 in Tsd.	Missbrauchs-/ Abhängigkeits potenzial
1	Hoggar N	Doxylamin	2.138,0	Eher nicht*)
2	Vivinox Sleep	Diphenhydramin	1.166,2	Eher nicht*)
3	Zolpidem ratiopharm (rp)	Zolpidem	1.028,9	++ (bis +++)
4	Zopiclon CT (rp)	Zopiclon	978,6	++ (bis +++)
5	Zopiclon ratiopharm (rp)	Zopiclon	854,5	++ (bis +++)
6	Zopiclon AL (rp)	Zopiclon	849,9	++ (bis +++)
7	Schlafsterne	Doxylamin	637,7	Eher nicht*)
8	Zolpidem AL (rp)	Zolpidem	624,3	++ (bis +++)
9	Stilnox (rp)	Zolpidem	523,8	++ (bis +++)
10	Betadorm	Diphenhydramin	519,8	Eher nicht*)
11	Lendormin (rp)	Brotizolam	449,9	+++
12	Zolpidem 1A Pharma (rp)	Zolpidem	444,9	++ (bis +++)
13	Zolpidem Stada (rp)	Zolpidem	397,3	++ (bis +++)
14	Noctamid (rp)	Lormetazepam	393,2	+++
15	Radedorm (rp)	Nitrazepam	344,7	+++
16	Flunitrazepam ratiopharm (rp)	Flunitrazepam	339,3	+++
17	Zopiclon Stada (rp)	Zopiclon	321,4	++ (bis +++)
18	Rohypnol (rp)	Flunitrazepam	289,6	+++
19	Planum (rp)	Temazepam	285,4	+++
20	Zopiclodura (rp)	Zopiclon	277,7	++ (bis +++)

*) Diese „eher-nicht-Einschätzung“ bezieht sich auf den „bestimmungsgemäßen Gebrauch“. Bei missbräuchlich hoch dosiertem Dauerkonsum von Diphenhydramin und Doxylamin (z.B. >200mg) kann es aber zu Toleranzentwicklung und Entzugssyndromen kommen.

Quelle: nach IMS Health, 2011

Mittel mit den Wirkstoffen Zolpidem (z.B. in Stilnox[®] oder vielen Generika) oder Zopiclon (z.B. vielen Generika) bekommen mehr und mehr Bedeutung in der Verordnung. In diese Gruppe, die auch Z-Drugs (wegen des gemeinsamen Anfangsbuchstabens) genannt werden, gehört auch das Zaleplon (z.B. in Sonata[®]), das allerdings bislang noch relativ weniger verkauft wird (23 Tsd. Packungen). Diese Präparate sollen im Vergleich mit den Benzodiazepinen ein nur etwas geringeres Abhängigkeitsrisiko aufweisen (s. Tabelle 1.1 ++ (bis +++)). Allerdings gibt es in der Zwischenzeit häufiger Berichte über schwerwiegende zentrale Nebenwirkungen (Amnesie, visuelle Wahrnehmungsstörungen, Auslösen von Psychosen, optische Halluzinationen) nach der Einnahme von Zolpidem. Wichtig ist allerdings, dass Schlafmittel aus dem Benzodiazepin-Bereich weder besonders kurzwirksam noch langwirksame Mittel sein sollten. Die langwirksamen (z.B. Flurazepam, Flunitrazepam, Nitrazepam u.a., z.B. in Flunitrazepam-Generika oder Radedorm[®]) können noch am nächsten Morgen zu Hang-Over-Effekten und insbesondere bei älteren Menschen zu Stürzen und schlecht heilenden Knochenbrüchen führen (Wang et al., 2001; Weyerer et al., 2001). Allerdings zeigen neuere Analysen, dass Benzodiazepine grundsätzlich in den ersten Wochen nach Einnahmebeginn mit dem Risiko von Stürzen verbunden sind. Dieses Risiko steigt mit dem Alter der Patientinnen und Patienten an (Hoffmann & Glaeske, 2006). Es ist daher dringend zu empfehlen, auf diese Schlafmittel bei älteren Menschen zu verzichten und andere Arzneimittel (z.B. sedierende Antidepressiva oder niedrig potente Neuroleptika wie Melperon[®]) in Erwägung zu ziehen, wenn keine der bekannten unerwünschten Wirkungen dagegen sprechen. Denkbar ist auch die gut kontrollierte Anwendung über kurze Zeit (nicht länger als 8 bis 14 Tage hintereinander) mittellang wirksamer Benzodiazepine wie Lormetazepam (z.B. in Noctamid[®]) oder Temazepam (z.B. in Remestan[®] oder Planum[®]) oder auch eines Vertreters der „Z-Drugs“ in niedriger Dosierung (Dündar et al., 2004). Es ist daher nicht akzeptabel, dass unter den 20 am häufigsten verkauften Schlafmitteln noch immer Radedorm[®] mit dem langwirkenden Nitrazepam rangiert. Insgesamt zeichnen sich in den letzten Jahren aber zwei Trends ab. Einer-

seits nehmen die Verordnungen von Benzodiazepinen mit langwirksamen Wirkstoffen ab und andererseits nehmen die Verordnungen der Nichtbenzodiazepine, aber benzodiazepinagonistisch und damit den Benzodiazepinen ähnlich wirkenden Mittel Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon zu. Die WHO hat das Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial in der Zwischenzeit auf die gleiche Stufe wie das für Benzodiazepine gestellt (Schwabe & Paffrath, 2008).

Neben den genannten Mitteln wird in der ambulanten Versorgung noch immer Distraneurin[®] rund 70-Tsd.-mal vor allem als Beruhigungs- oder Schlafmittel verordnet. Distraneurin[®] wird in der stationären Behandlung z.B. von Delirien im Rahmen einer Alkoholentwöhnung eingesetzt – in der ambulanten Versorgung kommt seine Anwendung bei Alkohol- und Medikamentenabhängigen wegen der vielfältigen Störwirkungen und des hohen Abhängigkeitspotenzials einem Kunstfehler gleich. Ob es als Schlafmittel bei älteren Menschen noch angewendet werden sollte, ist umstritten. Es wird schon seit langen Jahren als „überholt“ bewertet (Färber & Tölle, 1996).

1.3 Tranquilizer

Bei den als Tranquilizer verordneten Arzneimitteln, die sinnvollerweise und evidenzgestützt kurzfristig (8 bis 14 Tage) gegen Angst- und Panikattacken, gegen Fieberkrämpfe (v.a. bei Kindern) und zur Muskelentspannung (v.a. vor Operationen) eingesetzt werden, dominieren im Gegensatz zu den Schlaf- und Beruhigungsmitteln noch immer die klassischen Benzodiazepine, die sich allesamt von den im Jahre 1960 bzw. 1963 erstangebotenen Mitteln Librium[®] und Valium[®] der Firma Hoffmann LaRoche herleiten. Im Jahre 2010 wurden knapp 9,9 Mio. Packungen verkauft, rund fünf Prozent weniger als im Jahre 2009. Der Umsatz für die Hersteller betrug etwa 29,5 Millionen Euro, nach Apothekenverkaufspreisen etwa 110 Millionen Euro.

Tabelle 1.2 Die 15 meistverkauften Tranquilizer nach Packungsmengen im Jahre 2010 (Gesamtabsatz 9,9 Mio. Packungen, Gesamtindustriumsatz 29,5 Mio. Euro)

Rang	Präparat	Wirkstoff	Absatz 2010 in Tsd.	Missbrauchs-/ Abhängigkeitspotenzial
1	Diazepam ratiopharm	Diazepam	1.334,8	+++
2	Tavor	Lorazepam	1.238,6	+++
3	Lorazepam ratiopharm	Lorazepam	722,8	+++
4	Bromazaniil Hexal	Bromazepam	714,7	+++
5	Oxazepam ratiopharm	Oxazepam	613,2	+++
6	Adumbran	Oxazepam	435,5	+++
7	Lorazepam neuraxpharm	Lorazepam	339,4	+++
8	Oxazepam AL	Oxazepam	282,6	+++
9	Lorazepam dura	Lorazepam	269,1	+++
10	Bromazep CT	Bromazepam	242,4	+++
11	Tranxilium	Dikaliumclorazepat	193,9	+++
12	Lexotanil 6	Bromazepam	190,2	+++
13	Normoc	Bromazepam	177,1	+++
14	Faustan	Diazepam	170,6	+++
15	Diazepam Stada	Diazepam	164,2	+++

Quelle: nach IMS Health, 2011

Noch immer muss davon ausgegangen werden, dass rund 1,1 bis 1,2 Millionen Menschen von Benzodiazepinderivaten abhängig sind, weitere etwa 300.000 bis 400.000 von anderen Arzneimitteln. Einige Autoren schätzen die Zahl sogar auf 1,9 Millionen ein (Soyka et al., 2005). Diese Unterschiede hängen damit zusammen, dass die Schätzungen auf Basis der verfügbaren Verwaltungsdaten der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV) die Anzahl von Abhängigen nicht valide widerspiegeln können. Auch wenn die GKV-Daten Verordnungsverläufe für einzelne Personen nachzeichnen können (bei Personen, mit drei bis vier Monaten unterbrechungsfreier Benzodiazepin-Verschreibung ist z.B. eine Benzodiazepin-Abhängigkeit zu erwarten) (Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Mort &

Aparasu, 2002), ist das Verordnungsgeschehen nicht mehr transparent zu machen. Mehr und mehr der abhängigkeitsinduzierenden Mittel werden nämlich auch für GKV-Versicherte auf Privatrezepten verordnet, da Ärztinnen und Ärzte damit der Verordnungstransparenz und möglichen Auffälligkeitsprüfungen entgehen können (Hoffmann et al., 2006, 2009 und 2010). Die meisten Verordnungen bekommen nach wie vor Frauen, wie unsere bisherigen Auswertungen zeigen. Bei den Auswertungen über Langzeitverordnungen zeigt sich, dass der Anteil von Frauen im höheren Lebensalter deutlich höher liegt als bei den Männern und bis zu acht Prozent bei den Frauen über 70 Jahre reicht (Janhsen & Glaeske, 2002). Für eine Dauertherapie mit Benzodiazepin-haltigen Mitteln gibt es jedoch keine unterstützende Evidenz. Die vorhandenen Studien untersuchen ausschließlich die Wirksamkeit von Benzodiazepinen in der Kurzzeitbehandlung. Therapiestudien mit einer Behandlungsdauer von über vier bis fünf Wochen existieren praktisch nicht (Holbrook et al., 2000; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Nowell et al., 1997; Smith et al., 2002), daraus ergeben sich wichtige Implikationen für eine rationale Arzneimitteltherapie. Der Langzeitgebrauch von Benzodiazepinen ist daher unangebracht, insbesondere bei älteren Menschen, die häufig (bis zu 20 %) unter Schlafstörungen leiden. Gerade bei älteren Menschen sind aber Besonderheiten zu beachten – verlängerte Wirkdauer und Wechselwirkungen (vgl. Madhusoodanan & Bogunovic, 2004; Mort & Aparasu, 2002). Aber auch kurzwirksame Benzodiazepine in höherer Dosierung sollen vermieden werden (s. vergleichende Übersicht in Holt et al., 2010). Gegen die schlaffördernde Wirkung entwickelt sich rasch eine Toleranz, was weiterhin verbleibt, ist die angstlösende Wirkung (Wolter-Henseler, 1999). Eine solche Abhängigkeit findet zumeist als Low-Dose-Dependency statt, das bedeutet, über die Zeit findet keine Dosiserhöhung statt (Glaeske, 2002). Dies wurde auch in einer amerikanischen Studie bestätigt. Von 2.440 Patientinnen und Patienten, die Dauernutzer von Benzodiazepinen waren, lag die Rate der Dosiserhöhung bei lediglich 1,6%. Ältere Personen waren davon geringer betroffen (Soumerai et al., 2003).

1.4 Schlafmittel bei älteren Menschen

Die Schlafstörungen bei älteren Menschen sind Probleme, denen möglicherweise von ärztlicher Seite nicht adäquat begegnet wird. Ein kürzlich veröffentlichter Artikel mit dem prägnanten Titel „Schlafstörungen bei älteren Menschen: Ein unterdiagnostiziertes und überbehandeltes Syndrom“ bringt dies treffend auf den Punkt (Schwarz et al., 2010). Die Autoren stellen fest, dass Schlafstörungen im höheren Alter häufig unzureichend abgeklärt und vorschnell mit Medikamenten, den so genannten Hypnotika, behandelt werden. Schlafstörungen im Alter sind nämlich in aller Regel komplexer als bei jüngeren Menschen, da neben primären Ursachen (z.B. Restless-Legs-Syndrom, Schlaf-Apnoe-Syndrom) auch die Häufigkeit von sekundären Schlafstörungen (z.B. durch Depression, Demenz, inaktiven Lebensstil oder Medikamente) zunimmt. Wegen dieser Komplexität und nicht selten aus pragmatischen Gründen (das Ausstellen eines Rezeptes ist einfacher als die langwierige und schlecht honorierte Beratung, bzw. Patientinnen und Patienten wünschen direkt eine Verordnung) werden diese Schlafstörungen häufig symptomatisch mit Medikamenten behandelt. Schlafstörungen im Alter sind selten nur akuter Natur (z.B. bedingt durch seelische Belastung, Trauer, ungewohnte Umgebung), chronische Schlafstörungen bedürfen aber einer nachhaltigen Behandlung. Hierbei wird die Verschreibung eines Hypnotikums von Schwarz et al. (2010) als „generell nicht sinnvoll“ angesehen.

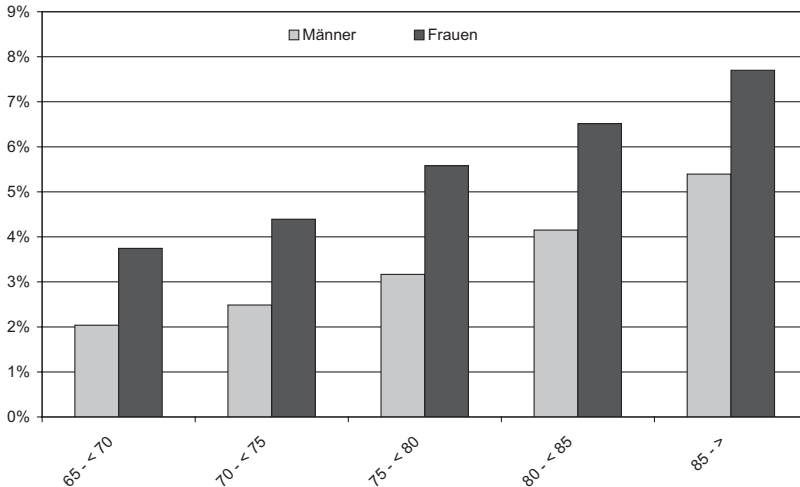
Als Hypnotika kommen Benzodiazepine und die neueren Benzodiazepinrezeptoragonisten zum Einsatz. Wie bereits oben festgestellt, werden Benzodiazepine klassischerweise zur Behandlung von Angst- und Unruhezuständen bzw. Schlafstörungen verwendet. Die Abgrenzung in Hypnotika und Sedativa (z.B. Temazepam, Lormetazepam, Flunitrazepam) bzw. Tranquillantien (z.B. Bromazepam, Lorazepam, Diazepam) ist oft eher willkürlich und beruht wahrscheinlich weitgehend auf Marketingaspekten. Grundsätzlich wirken alle Benzodiazepine angstlösend, sedativ, muskelrelaxierend und antikonvulsiv, wobei sich die einzelnen Wirkstoffe

in ihren Ausprägungen unterscheiden. Die Benzodiazepinrezeptoragonisten Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon sind hingegen ausschließlich bei Schlafstörungen (und für die Kurzzeitbehandlung) zugelassen. Die bisher durchgeführten klinischen Studien zur Wirksamkeit sind nahezu ausschließlich Kurzzeitstudien, bei denen eine Behandlungsdauer von vier bis fünf Wochen kaum überschritten wird (Holbrook et al., 2000; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004). Eine im Jahr 2005 im renommierten British Medical Journal erschienene Meta-Analyse untersuchte speziell den Nutzen und Schaden von Hypnotika bei älteren Menschen (60 Jahre und älter). Eingeschlossen wurden 24 Studien mit 2.417 Teilnehmern, die vorwiegend Benzodiazepine und Z-Drugs erhielten (Glass et al., 2005; s. auch Cumming & Le Couteur, 2003; Leipzig et al., 1999; Herings et al., 1995; Wagner et al., 2004). Der Gebrauch dieser Substanzen bei Älteren brachte im Vergleich zu Placebo zwar statistisch signifikante Vorteile, die erzielten Effekte fielen allerdings nur gering aus. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass die geringe Wirksamkeit dieser Mittel bei Älteren das erhöhte Risiko unerwünschter Ereignisse möglicherweise nicht rechtfertigt. In den eingeschlossenen Studien wurden als unerwünschte Wirkungen u.a. Gedächtnisschwächen, Desorientiertheit, Schwindel, Verlust des Gleichgewichts und Stürze untersucht. Missbrauch und Abhängigkeit, die sowohl für die Langzeitanwendung von Benzodiazepinen wie auch Z-Drugs beschrieben sind (DG-Sucht & DGPPN, 2006), wurden in dieser Studie also noch nicht einmal auf die „Schadenseite“ hinzuge-rechnet. Andererseits wurde in letzter Zeit jedoch zunehmend Evidenz dafür publiziert, dass auch bei älteren Menschen nicht-pharmakologische Therapiemaßnahmen im Vergleich zur medikamentösen Behandlung zu einem dauerhafteren Therapieerfolg führen (Sivertsen & Nordhus, 2007; Sivertsen et al., 2006).

Um das Risiko von Missbrauch und Abhängigkeit zu minimieren, empfehlen nationale wie internationale Leitlinien, Benzodiazepine und Z-Drugs in der möglichst niedrigsten Dosis und maximal über vier Wochen einzusetzen (DGN, 2008; NICE, 2004). Schwarz et al. (2010) empfehlen für Ältere

sogar, dass eine Behandlung mit Hypnotika eine Dauer von zehn Tagen allgemein nicht überschreiten sollte. Die aktuelle Versorgungssituation liefert jedoch ein anderes Bild. Viele Studien konnten zeigen, dass diese Mittel häufig über einen deutlich längeren Zeitraum eingesetzt werden.

Abbildung 1.1 Anteil älterer Menschen mit Verordnungen von Hypnotika nach Alter und Geschlecht



Quelle: Glaeske et al., 2010

Wegen dieser Altersverteilung ist es im Übrigen schwer nachvollziehbar, dass in den epidemiologischen Untersuchungen zum Substanzkonsum und zu substanzbezogenen Störungen (Pabst et al., 2010) im Rahmen des Suchtsurveys des Instituts für Therapieforschung (IFT) nur Personen im Alter zwischen 18 und 64 Jahren befragt werden. Im Ergebnis kommt es dann z.B. bei Schlafmitteln zu einem problematischen Gebrauch bei 0,7% oder bei Beruhigungsmitteln von 1,0%. Die Daten unterschätzen das Problem, weil der Hauptanteil, wie hier dargestellt, erst bei Personen im Alter von über 65 Jahren beginnt – die Stichprobe zur Erfassung

des problematischen Medikamentenkonsums sollte daher dringend im Hinblick auf das Alter den „wahren“ Konsumgewohnheiten angepasst werden, damit es zu einer realistischen Darstellung von Konsummustern kommt.

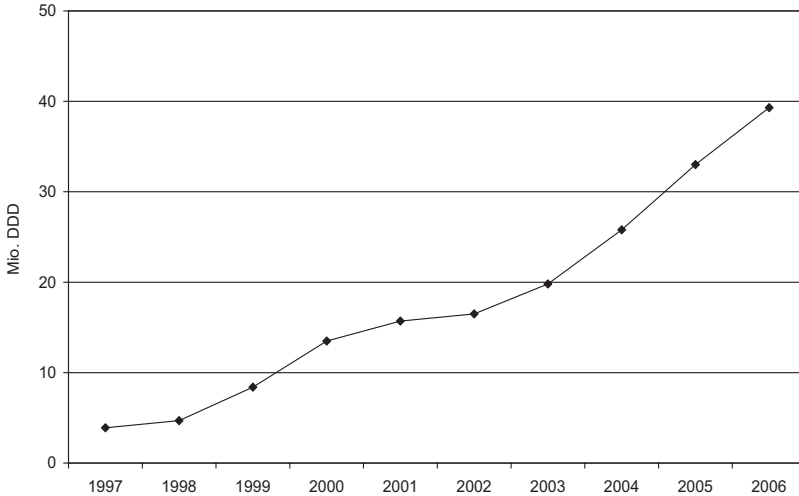
1.5 Andere Arzneimittel mit einem Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial

Insgesamt sind die im weitesten Sinne „aktivierenden“ oder atypischen Psychopharmaka deutlich „im Aufwind“. Sie legen bei den Packungsverkäufen deutlich zu. Dies mag auch daran liegen, dass bestimmte Antidepressiva (v.a. SSRIs) oder auch Psychostimulantien keineswegs nur von Patientinnen und Patienten eingenommen werden, sondern auch Gesunde meinen, sich mit diesen Mitteln bessere Konzentrations- und Denkfähigkeit verschaffen zu können. Zu den Psychostimulantien gehören vor allem die Wirkstoffe.

- Methylphenidat in Ritalin[®], Concerta[®], Equasym[®] oder Medikinet[®] (Betäubungsmittel v.a. zur Therapie hyperkinetischer Störungen bei Kindern („Zappelphilipp“)),
- Modafinil in Vigil[®] (verschreibungspflichtiges Mittel bei Narkolepsie oder Schichtarbeitersyndrom),
- Amfepramon, Cathin und Phenylpropanolamin (alle verschreibungspflichtig als Appetitzügler) und
- Ephedrin (in oralen Zubereitungen > 10 mg verschreibungspflichtig) (Schulz, 2008).

Die Mittel werden offen als „synthetische Schlaumacher“ beschrieben, als „Viagra fürs Gehirn“ (Cognitive Enhancer).

Abbildung 1.2 Verordnungsanstieg von Methylphenidat in DDD



Quelle: Schwabe & Paffrath, 2007

Dies ist ein Aufruf zum Missbrauch – für die Anwendung bei Gesunden wurden diese Mittel weder geprüft noch zugelassen. Langzeitfolgen bei Gesunden sind nie untersucht worden. Dubiose Anbieter im Internet verschicken solche Produkte allerdings auch ohne Rezept – ein gefährlicher Pillenклик.

Ein Missbrauch mit Arzneimitteln, die Methylphenidat enthalten, ist ebenso wenig auszuschließen wie ein steigender Anteil von Abhängigkeit bei diesem Psychostimulans. Die verordneten Tagesdosierungen liegen derzeit bei ca. 50 Mio., seit 1990 eine Steigerung um das mehr als 150-fache. Die Beschaffung dieses legal nur auf Betäubungsmittelrezept verordnungsfähigen Psychopharmakons ist durch die Bestellbarkeit bei dubiosen Internethändlern in der Zwischenzeit leider extrem vereinfacht worden, was die Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeitsentwicklung drastisch erhöht.

Antidepressiva vom SSRI-Typ

Besondere Aufmerksamkeit muss auch den neuen Antidepressiva aus der Gruppe der Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) geschenkt werden. Diese Mittel (vieler verkauft werden z.B. Mittel mit den Wirkstoffen Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin) führen bei längerer Anwendung offensichtlich wegen einer möglicherweise entstandenen psychischen Gewöhnung zu Problemen beim Absetzen – daher ist das „Ausschleichen“ der Mittel im Sinne einer langsamen Verringerung der ursprünglichen Dosierung dringend erforderlich. Außerdem werden manche dieser Mittel auch zum „Hirndoping“ missbraucht (Glaeske, 2011). Im Jahre 2010 wurden von Mitteln diesen Typs 6,88 Mio. Packungen verkauft, der Industrieumsatz betrug 178,46 Mio. Euro. Der Apothekenumsatz dürfte bei etwa 280 Mio. Euro liegen.

Tabelle 1.3 Die meistverkauften Antidepressiva vom SSRI-Typ (Gesamtabsatz 6,9 Mio. Packungen, Gesamtindustriumsatz 178,5 Mio. Euro)

Rang	Präparat	Wirkstoff	Absatz 2010 in Tsd.	Absetzprobleme
1	Citalopram 1A Pharma	Citalopram	1.201,6	+
2	Cipralex	Citalopram	802,7	+
3	Citalopram AL	Citalopram	551,2	+
4	Citalopram HEXAL	Citalopram	348,4	+
5	Paroxetin 1A Pharma	Paroxetin	329,7	+
6	Citalopram Neuraxpharm	Citalopram	293,0	+
7	Citalopram Dura	Citalopram	281,7	+
8	Citalopram ratiopharm	Citalopram	266,7	+
9	Sertralin Hormosan	Sertralin	223,6	+
10	Fluoxetin 1A Pharma	Fluoxetin	181,7	+
11	Citalopram Biomo	Citalopram	171,6	+
12	Fluoxetin Neuraxpharm	Fluoxetin	112,9	+
13	Paroxat	Paroxetin	98,6	+
14	Sertralin Hexal	Sertralin	67,8	+
15	Cipramil	Citalopram	51,7	+

Quelle: nach IMS Health, 2011

Fazit

Im Zusammenhang mit psychoaktiven Medikamenten sollte bei der ärztlichen Verordnung, aber auch bei der Abgabe von Medikamenten im Bereich der Selbstmedikation durch Apothekerinnen und Apotheker eine Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen den zu erwartenden positiven Effekten und den durch die Arzneimitteleinnahme entstehenden Risiken erfolgen. Arzneimittelsicherheit im Alter, sei es beispielsweise das erhöhte Sturzrisiko oder das Abhängigkeitspotenzial psychoaktiver Medikamente, hat eine hohe Versorgungsrelevanz!

Die wirksamste Prävention ist letztlich die Vermeidung von Nebenwirkungen durch die richtige Anwendung und Empfehlung von Arzneimitteln. Fachleute wie Ärztinnen und Ärzte und Apothekerinnen und Apotheker haben daher eine besondere Verantwortung, um die Patientinnen und Patienten vor Missbrauch und Abhängigkeit zu schützen. Die entsprechenden Empfehlungen, zusammengefasst in der 4K-Regel sollten daher immer beachtet werden:

- **Klare Indikation** (das Medikament nur einnehmen, wenn eine medizinische Notwendigkeit besteht)
- **Klare notwendige Dosis**
- **Kurze Anwendung** (maximal 14 Tage)
- **Kein abruptes Absetzen**

Dieser Hinweis sollte in allen Arztpraxen und Apotheken aushängen und in die Beipackzettel aufgenommen werden, damit Experten und Patientinnen und Patienten die Gefährdung durch das Abhängigkeitspotenzial von Arzneimitteln immer vor Augen haben. Und die Verordnung solcher Mittel an bereits abhängige Patientinnen und Patienten muss ganz unterbleiben – dies sollten vor allem Ärztinnen und Ärzte in ihren Verordnungen berücksichtigen, weil insbesondere ältere Menschen dadurch erheblich gefährdet werden können.

2 Ergebnisse der Arzneimittelanaysen

2.1 Methodik

Am 1. Januar 2010 fand die Vereinigung der Gmünder ErsatzKasse (GEK) und der BARMER Ersatzkasse zur BARMER GEK statt. Die vorliegenden Analysen basieren hauptsächlich auf den Leistungsdaten der BARMER GEK aus dem Jahr 2010. Zum Vergleich der beiden letzten Jahre wurden auch für das Jahr 2009 die noch für beide Kassen getrennt erfassten Daten zusammengeführt. Für die Auswertungen wurden neben den Daten zu Arzneimittelverordnungen u.a. auch Diagnosedaten niedergelassener Ärzte herangezogen.

Die Arzneiverordnungen als wichtigste Datengrundlage unseres Reports umfassen die in Apotheken zu Lasten der BARMER GEK abgegebenen Arzneimittel. Darüber hinaus gibt es in diesem Report Auswertungen zu Arzneimitteln, die als Einzelrezepturen angefertigt wurden.

Bei dem verfügbaren Datenbestand handelt es sich um so genannte Sekundärdaten: Daten also, die nicht speziell für die hier vorgelegten Auswertungen erhoben wurden, sondern als Leistungsdaten zur Begründung der Abrechnung dienen. Die im Januar 2008 herausgegebenen GPS Leitlinien (GPS – Gute Praxis Sekundärdatenanalyse) der Arbeitsgruppe „Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten“ (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM) bilden die Basis für den Umgang mit diesen Daten und wurden bei der Auswertung berücksichtigt.

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

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

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

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

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

Alter und Geschlecht gehören zu den wichtigsten Determinanten für die Inanspruchnahme von Leistungen im Gesundheitssystem und sind daher

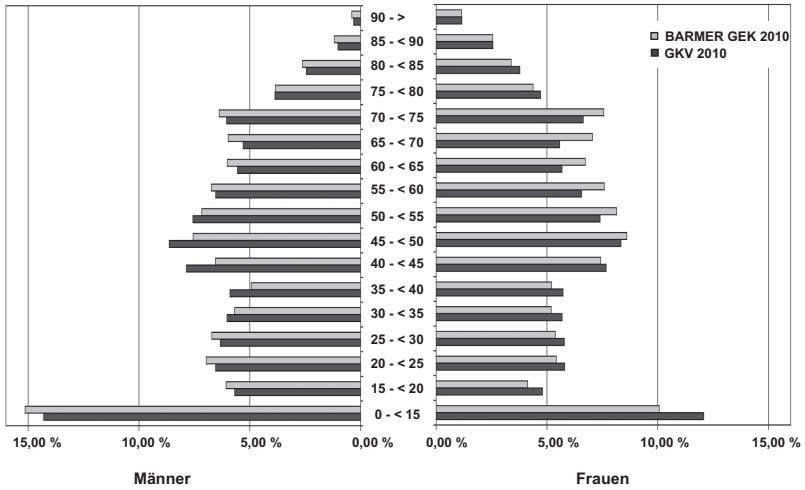
auch von großem Interesse in der Arzneimittelanwendungsforschung. Gerade auf Grund dieser alters- und geschlechtsabhängigen Unterschiede in gesundheitsrelevanten Bereichen ist es aber besonders problematisch, Auswertungen einzelner Kassen – mit ihren charakteristischen Alters- und Geschlechtsverteilungen – direkt zu vergleichen.

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

Bei Abbildung 2.1.1 wurde die GKV-Statistik KM 6, Stand 07.09.2010 als Referenzpopulation (s. Tabelle 2.2.2) zur KM 6 Statistik der BARMER GEK ausgewählt. Die GKV-Daten basieren auf Angaben der einzelnen Kassen und stellt die gesamte GKV-Versichertenpopulation am Stichtag 01. Juli 2010 dar. Die Versichertenpopulation der BARMER GEK hat den selben Stichtag.

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

Abbildung 2.1.1 Altersverteilung der BARMER GEK-Population 2010 (KM 6, Stand 01.07.2010) im Vergleich zur GKV-Population 2010 (KM 6, Stand 07.09.2010, Referenzpopulation)



2.2 4% mehr Packungen, aber 7% höhere Ausgaben

Gerd Glaeske, Christel Schickanz

In dem nun vorliegenden Report wurden die Arzneimitteldaten des Jahres 2010 im Vergleich zum Jahre 2009 ausgewertet (s. Tabelle 2.2.1). Die Anzahl der Personen, die während des Jahres 2010 bei der BARMER GEK kurzfristig (mindestens einen Tag) oder durchgängig versichert waren, betrug knapp 9,1 Mio. (+3,19 % gegenüber dem Jahr 2009). Das Durchschnittsalter blieb konstant bei 44,6 Jahren (ca. zwei Jahre höher als das Durchschnittsalter in der Gesamt-GKV), der Frauenanteil lag 2010 bei etwa 58 %.

Tabelle 2.2.1 Kennzahlen der Jahre 2009 und 2010 für die BARMER GEK-Versicherten

	2009	2010	Änderung in %
Anzahl Versicherte			
Gesamt	8.793.714	9.074.128	+3,19
Männer	3.647.502	3.799.130	+4,16
Frauen	5.146.212	5.274.998	+2,50
Durchschnittsalter			
Gesamt	44,6	44,6	
Männer	41,5	41,4	
Frauen	46,9	46,9	
Verordnete Packungen			
Gesamt	77.015.678,72	80.279.593,78	+4,24
Männer	28.575.088,10	30.021.217,07	+5,06
Frauen	48.440.590,62	50.258.376,71	+3,75
Verordnete Packungen pro 100 Versicherte			
Gesamt	875,80	884,71	+1,02
Männer	783,42	790,21	+0,87
Frauen	941,29	952,77	+1,22

Tabelle 2.2.1 Fortsetzung

	2009	2010	Änderung in %
Arzneimittelausgaben			
Gesamt	3.684.153.549,87	3.933.602.649,13	+6,77
Männer	1.447.226.748,22	1.560.699.786,42	+7,84
Frauen	2.236.926.801,65	2.372.902.862,71	+6,08
Arzneimittelausgaben pro 100 Versicherte			
Gesamt	41.895,31	43.349,65	+3,47
Männer	39.677,20	41.080,45	+3,54
Frauen	43.467,44	44.983,96	+3,49
Verordnete DDD			
Gesamt	4.274.436.555,61	4.524.533.192,91	+5,85
Männer	1.671.982.631,19	1.778.598.697,61	+6,38
Frauen	2.602.453.924,42	2.745.934.495,30	+5,51
Verordnete DDD pro 100 Versicherte			
Gesamt	48.607,86	49.861,91	+2,58
Männer	45.839,11	46.815,95	+2,13
Frauen	50.570,28	52.055,65	+2,94

Die Tabelle 2.2.2 und Abbildung 2.1.1 (s. Kapitel 2.1 Methodik) zeigen die Altersstruktur der BARMER GEK im Vergleich mit der Gesamt-GKV zum Stichtag 01. Juli 2010. Erkennbar ist, dass bis auf wenige Ausnahmen in den mittleren Altersstufen der prozentuale Anteil der älteren Menschen, insbesondere der Frauen von 45 bis 75 Jahren, deutlich höher ausfällt als in der Gesamt-GKV. Bei den Männern sind die höheren prozentualen Anteile in die oberen Altersgruppen verschoben (ab einem Alter von 55 Jahren). Dies mag u.a. ein Grund dafür sein, warum die Durchschnittsausgaben in der BARMER GEK deutlich höher ausfallen als in der Gesamt-GKV. Für 100 versicherte Frauen hat die BARMER GEK im Jahre 2010 rund 45.000 Euro ausgegeben, für Männer 41.100 Euro (s. Tabelle 2.2.1). Für die Männer fielen übrigens mit 7,8% höhere Ausgabensteigerungen an als für die Frauen (6,1%). Die Ausgaben für die hier ausgewer-

teten Arzneimittelverordnungen lagen 2010 insgesamt bei 3,93 Mrd. Euro (+6,8 % gegenüber dem Jahr 2009), die Anzahl der verordneten Packungen lag bei 80,3 Mio. (+4,2 % gegenüber dem Jahr 2009). Die Relationen der Steigerungsraten weisen darauf hin, dass mehr und teurer verordnet wurde, die Ausgaben für eine einzelne Verordnung ist im Durchschnitt angestiegen. Dies zeigt sich auch bei den Kosten pro verordneter Tagesdosierung: Die lagen im Jahre 2009 bei 0,86 Euro und stiegen im Jahre 2010 leicht auf 0,87 Euro an. Ein anscheinend kleiner Sprung, der sich aber bei 4,5 Mrd. Tagesdosierungen erkennbar auf die Ausgaben niederschlägt. Im Jahre 2010 wurden pro 100 Versicherte 43.350 Euro ausgegeben, im Jahre 2009 waren es noch 41.900 Euro.

Die absoluten Ausgaben für Arzneimittel lassen für sich genommen noch keine Aussage über Probleme der Effektivität und Effizienz in der Arzneimittelversorgung zu – hohe Ausgaben können sowohl die Berücksichtigung eines therapeutischen Fortschritts anzeigen, wenn die jeweiligen Mittel neu, im patientenorientierten Nutzen bestätigt und besonders teuer sind, sie können aber auch Hinweise auf Über- und Fehlversorgung sein und damit auf unnötig teure oder häufige Arzneimittelverordnungen. Niedrige Ausgaben können sowohl als Hinweise für Unterversorgung interpretiert werden wie auch als Signal dafür gelten, dass vorhandene, teure Innovationen zu wenig berücksichtigt werden. Studien, die solche differenzierten Aussagen über die Ausgaben-Nutzen-Relation zulassen, wurden bislang selten publiziert, vor allem auch mit Blick auf das Substitutionspotenzial erkennbar teurerer Behandlungsinterventionen (z.B. im stationären Bereich durch die konsequente Anwendung der medikamentösen Eradikationstherapie bei Magen-Darm-Ulzerationen).

Tabelle 2.2.2 Übersicht der Altersverteilungen bei der BARMER GEK (Stichtag 01.7.2010 KM 6-Statistik) und der GKV (Stand 07.09.2010 KM 6-Statistik) im Jahr 2010

Altersgruppen	GKV 2010	Anteil in %	BARMER GEK 2010	Anteil in %
Männer				
0 bis unter 15	4.692.169	14,30	533.417	15,14
15 bis unter 20	1.865.872	5,69	214.035	6,07
20 bis unter 25	2.147.572	6,54	245.576	6,97
25 bis unter 30	2.079.403	6,34	236.767	6,72
30 bis unter 35	1.979.501	6,03	200.516	5,69
35 bis unter 40	1.935.796	5,90	174.053	4,94
40 bis unter 45	2.580.146	7,86	231.009	6,56
45 bis unter 50	2.834.629	8,64	266.436	7,56
50 bis unter 55	2.483.802	7,57	252.583	7,17
55 bis unter 60	2.146.809	6,54	237.570	6,74
60 bis unter 65	1.824.889	5,56	212.240	6,02
65 bis unter 70	1.741.247	5,31	210.714	5,98
70 bis unter 75	1.984.990	6,05	224.897	6,38
75 bis unter 80	1.270.114	3,87	135.742	3,85
80 bis unter 85	805.080	2,45	92.473	2,62
85 bis unter 90	337.669	1,03	41.918	1,19
90 und mehr	105.379	0,32	14.166	0,40
Gesamt	32.815.067		3.524.112	
Frauen				
0 bis unter 15	4.462.594	12,08	506.452	10,07
15 bis unter 20	1.775.094	4,80	207.928	4,13
20 bis unter 25	2.144.306	5,80	272.904	5,43
25 bis unter 30	2.138.766	5,79	270.616	5,38
30 bis unter 35	2.101.742	5,69	261.171	5,19
35 bis unter 40	2.117.054	5,73	261.969	5,21
40 bis unter 45	2.836.959	7,68	373.703	7,43
45 bis unter 50	3.083.719	8,35	432.854	8,60
50 bis unter 55	2.733.401	7,40	409.864	8,15
55 bis unter 60	2.426.267	6,57	381.882	7,59
60 bis unter 65	2.099.210	5,68	338.700	6,73
65 bis unter 70	2.060.292	5,58	355.143	7,06
70 bis unter 75	2.454.375	6,64	380.687	7,57
75 bis unter 80	1.742.757	4,72	220.087	4,38
80 bis unter 85	1.397.350	3,78	170.401	3,39
85 bis unter 90	947.895	2,57	128.341	2,55
90 und mehr	430.547	1,17	57.652	1,15
Gesamt	36.952.328		5.030.354	

Arzneimittel gehören, richtig angewendet, zu den wirksamsten Instrumenten ärztlicher Hilfe. Ihr Einsatz reicht von akuten Gesundheitsstörungen über chronische Krankheiten, der Verhinderung und Verzögerung kurzfristiger und ferner Krankheitskomplikationen bis zur rein palliativen Schmerztherapie. Insbesondere die präventive Zielrichtung zur Minderung der Wahrscheinlichkeit schwerwiegender Hypertonie bzw. atherothrombotisch bedingter irreversibler Zustände wie Schlaganfall oder Herzinfarkt stellt in den westlichen Gesellschaften versorgungsepidemiologisch eines der umfangreichsten ambulanten Anwendungsfelder für Arzneimittel dar.

Der Einsatz von Pharmaka in der medizinischen Versorgung bewegt sich aber noch immer im Spannungsfeld der Problemfelder Qualität und Kosten. Über-, Unter- und Fehlversorgung sind nach wie vor Realität bei der Anwendung von Arzneimitteln. Insbesondere der ambulante Versorgungssektor steht seit Jahren unter dem Druck, die Pharmakotherapie zu rationalisieren und in diesem Kontext auch Medikamentenkosten einzusparen, zumal von wissenschaftlicher und politischer Seite sowie den Ausgabenträgern in der GKV noch erhebliche Rationalisierungsreserven beim Arzneimitteleinsatz vermutet werden. Daneben gibt es jedoch auch Versorgungslücken, die durch die Implementierung von Leitlinien reduziert werden sollen.

Auf die Entwicklung neuer Medikamente richten sich die Hoffnungen vieler an schwerwiegenden, bisher nur symptomatisch behandelbaren, Krankheiten leidender Patienten. Erwartet, zumindest aber erhofft, werden in naher Zukunft z.B. Neuentwicklungen gegen Demenz oder Krebs. Der Anteil gentechnisch entwickelter Medikamente ist ständig im Wachsen begriffen; von den derzeit im vorklinischen oder klinischen Prüfstadium befindlichen Wirkstoffen ist jeder vierte gentechnischer Herkunft.

Tabelle 2.2.3 Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2010 (Top 20) nach Ausgaben

Präparate-Kurzname	Ausgaben in €	Änderung zum Vorjahr in %	Rang 2010	(2009)
Humira	70.757.193,87	+14,60	1	(1)
Enbrel	59.299.030,45	+10,78	2	(2)
Rebif	47.667.727,46	+10,01	3	(3)
Copaxone	45.947.896,26	+22,15	4	(4)
Seroquel	40.728.536,10	+25,01	5	(9)
Symbicort	39.404.487,72	+11,10	6	(6)
Avonex	38.436.793,50	+5,58	7	(5)
Glivec	36.002.836,45	+7,69	8	(8)
Zyprexa	33.378.128,27	+8,88	9	(11)
Spiriva	32.940.790,22	+28,10	10	(13)
Viani	31.668.798,75	+6,79	11	(12)
Betaferon	30.104.191,16	-10,12	12	(7)
Sifrol	29.931.426,29	+20,95	13	(15)
Clexane	28.367.844,87	+16,75	14	(16)
Keppra	26.359.112,54	+25,61	15	(20)
Lyrice	26.004.076,64	+22,21	16	(19)
Arimidex	25.368.967,62	+0,11	17	(14)
Inegy	24.157.960,16	+3,08	18	(17)
Remicade	23.969.116,98	+8,32	19	(18)
Omepr	23.834.885,02	-25,23	20	(10)

Die Jahreskosten der BARMER GEK Top 20 Arzneimittel nach Ausgaben liegen bei 20 Mio. Euro und darüber (s. Tabelle 2.2.3 und 2.2.4). Der Großteil dieser Arzneimittel gehört in die Gruppe der sog. Spezialpräparate. Humira® und Enbrel® sind Biologika (s. Kapitel 3.4), die vorzugsweise bei Rheumatoider Arthritis, aber auch bei Psoriasis eingesetzt werden. Schon aus Gründen der Vertretbarkeit, Begründbarkeit und Wirtschaftlichkeit der Versorgung sollte daher immer sorgfältig geprüft werden, ob diese Mittel leitliniengerecht eingesetzt werden. So sollen die Wirkstoffe

aus der Gruppe der TNF-alpha-Blocker (Adalimumab in Humira[®] und Etanercept in Enbrel[®]) erst dann eingesetzt werden, wenn andere bewährte Mittel keine ausreichende Wirkung bei einer zweifelsfrei diagnostizierten Rheumatoiden Arthritis zeigen. Außerdem sollten Rheumatologen, also Fachärzte für die Behandlung einer Rheumatoiden Arthritis, die Diagnose und die Einleitung der Therapie „mittragen“, damit nicht andere und bewährtere Mittel wie z.B. Methotrexat in der Therapie „übergangen“ werden. Mit beiden Wirkstoffen wird ein echter therapeutischer Fortschritt auch bei Morbus Crohn oder Psoriasis erreicht, wenn denn die bisher verfügbaren Präparate nicht mehr ausreichend wirksam erscheinen (Böger & Schmidt, 2009). Die Steigerungsraten bei den Ausgaben für die BARMER GEK sind hier aber beträchtlich, 15 % bzw. 11 % mussten im Jahre 2010 mehr ausgegeben werden als noch 2009; 71 Mio. Euro bzw. 59 Mio. Euro entfallen allein auf diese beiden Spitzenreiter.

Imatinib, ein Tyrosinkinasehemmer (in Glivec[®], Rang 8 bei den Arzneimittelausgaben der BARMER GEK (s. Tabelle 2.2.3) und Rang 3 im Industrieumsatz (s. Tabelle 2.2.4)) wird seit vielen Jahren erfolgreich als Zytostatikum eingesetzt und hat in der GKV mehr als 40 % des Umsatzes aller Fertigarzneimittel in der Gruppe der Zytostatika erreicht. Auf dieses Präparat entfallen Jahrestherapiekosten von rund 38.000 Euro (s. Kapitel 3.5). Es ist angezeigt bei der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie in der chronischen Phase nach dem Versagen einer Interferon-alfa-Therapie. Der hohe Umsatz von Glivec[®] muss auch deshalb erstaunen, weil das Mittel als Orphan Drug bei einer seltenen Erkrankung zugelassen wurde. Da solche Orphan Drugs nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG, seit 01.01.2011 in Kraft) schon bei der Zulassung als Mittel mit nachgewiesenem Nutzen gelten, könnte in Zukunft die Strategie der Hersteller darin liegen, mehr und mehr Arzneimittel im Bereich der seltenen Erkrankungen zur Zulassung zu bringen – dies würde ihnen zwar nicht die Preisverhandlungen mit den Kassen ersparen, zumindest aber die Erstellung eines Nutzendossiers nach der Zulassung, das als Basis zur Klassifikation der Größenordnung des Nutzens herangezogen wird.

Tabelle 2.2.4 Industriegesamtsätze der führenden Arzneimittel in Deutschland im Jahr 2010

Rang	Präparat (Wirkstoff)	Umsatz 2010 in Mio. Euro	+ / - gegenüber 2009 in %
1	Humira (Adalimumab)	360	+16,0
2	Enbrel (Etanercept)	287	+8,5
3	Glivec (Imatinib)	228	+9,9
4	Spiriva (Tiotropium)	216	+7,3
5	Rebif (Interferon β -1a)	213	+10,5
6	Symbicort (β -2 + Corticoid)	208	+2,5
7	Copaxone (Glatiramer)	189	+11,8
8	Lyrica (Pregabalin)	187	+18,6
9	Viani (β -2 + Corticoid)	175	+3,9
10	Seroquel (Quetiapin)	174	+10,6
11	Avonex (Interferon β -1a)	154	+2,7
12	Inegy (Simvastatin + Ezetimib)	150	+0,8
13	Sifrol (Pramipexol)	136	+15,9
14	Keppra (Levetiracetam)	132	+76,1
15	Lantus (Analog-Insulin)	131	+3,4
16	Betaferon (Interferon β -1b)	125	-13,2
17	Clexane (Enoxaparin)	117	+1,1
18	Atacand (Candesartan)	104	+10,9
19	Herceptin (Trastuzumab)	101	+26,8
20	Targin (Oxycodon + Naloxon)	98	+48,8
Gesamtmarkt Industriegesamtsatz 2010		25.941	+2,6
Gesamtpackungsmarkt 2010		1,52 Mrd. Packungen	-4,2

Quelle: nach IMS, 2011

Allein auf die ausgabenstärksten Arzneimittel auf den ersten drei Positionen entfallen bei der BARMER GEK ca. 180 Mio. Euro und damit fast fünf Prozent der Gesamtausgaben in Höhe von 3,9 Mrd. Euro. Die Ausgabensteigerungen sind zudem beachtlich – sie liegen allesamt über 10 %, bei Humira® sogar bei 14,6 %.

Die Ausgaben für langwirkende inhalative fixe Kombinationspräparate wie Symbicort® (Budesonid + Formoterol) und Viani® (Salmeterol + Fluticason) haben 2010 erneut zugenommen. Zwar konnte gezeigt werden, dass diese Kombinationspräparate ebenso wirksam sind wie die Einzelprodukte, wenn die Dosierung in der fixen Kombination der notwendigen Dosierung der Einzelkomponenten entspricht, es bleibt jedoch der grundsätzliche Nachteil der mangelhaften Flexibilität beim Wunsch der Dosierungsdifferenzierung. Trotz dieses objektiven Nachteils werden diese Kombinationen bevorzugt auch in der Ersteinstellung eines Asthmatikers eingesetzt – die Einfachheit der kombinierten Behandlung scheint Ärztinnen und Ärzte zu überzeugen, die eigentlich empfohlene individuelle Titrierung der notwendigen Wirkstoffe scheint mehr und mehr zu unterbleiben (Windt, 2010). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sah auch keinen Zusatznutzen in den fixen Kombinationen gegenüber der Gabe der Einzelkomponenten. In einer Zusammenfassung vom 04.11.2008 heißt es: „Insgesamt konnten die Wissenschaftler 16 Studien in die Bewertung einbeziehen. Sie kommen zu der Schlussfolgerung, dass ein Zusatznutzen einer der beiden Darreichungsformen nicht nachweisbar ist. Werden die gleichen Inhalationssysteme verwendet, liefern die verfügbaren Studien für die fixe und für die freie Kombination von Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol in der Gesamtschau vielmehr ähnliche Ergebnisse. [...] Auch was den Vergleich der Fixkombinationen untereinander betrifft, gibt es bei Jugendlichen und Erwachsenen bislang weder Hinweise noch Belege dafür, dass Patientinnen und Patienten von einem Produkt mehr profitieren könnten als von einem anderen. Eine Ausnahme gilt hier lediglich für Budesonid/Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (SMART, Hersteller: AstraZeneca), d.h. in der Anwendung, für die der Hersteller eine erweiterte Zulassung erhalten hatte. Hier gibt es Hinweise, dass bei Erwachsenen seltener schwere akute Verschlechterungen (Exazerbationen) auftreten als unter Salmeterol/Fluticason (Hersteller: GlaxoSmithKline). Das Institut stellt diesen Befund jedoch unter einen Vorbehalt, da unklar ist, ob für die Nutzenbewertung alle bislang durchgeführten Studien zur Verfügung

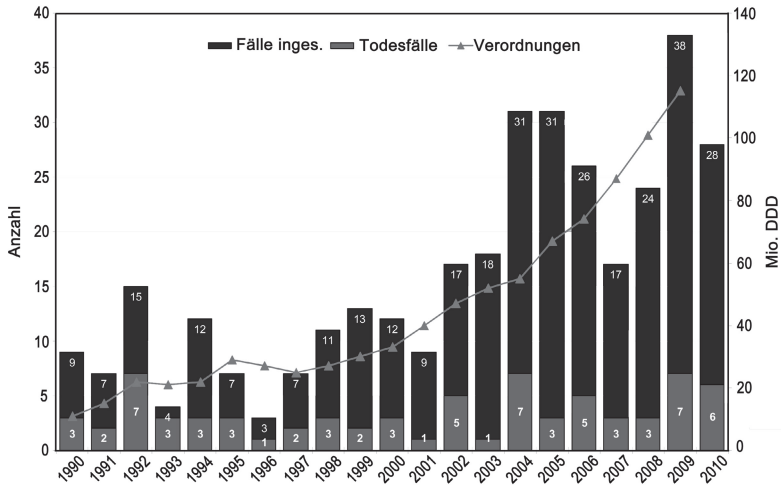
standen. [...] Schwere Exazerbationen sind die einzige Zielgröße, bei der sich ein Vorteil für Budesonid/Formoterol (SMART) andeutete. Bei allen anderen Endpunkten, etwa der Asthmasymptomatik, der Lebensqualität oder unerwünschten Ereignissen, zeigen auch die bereits veröffentlichten Daten keine Unterschiede zur Fixkombination Fluticason/Salmeterol. Bei Kindern gibt es keine Vergleiche zwischen den verschiedenen Fixkombinationen.“ (IQWiG, 2008). Die Einschätzungen zeigen, dass die Gabe der Einzelkomponenten im Nutzen vergleichbar ist. In der Wirtschaftlichkeit hätten Produkte mit den Einzelkomponenten erhebliche Vorteile z.B. statt 2,15 Euro pro DDD könnten die Komponenten für Symbicort® für 1,46 Euro pro DDD verordnet werden, was alleine bei diesem Produkt eine Einsparung von 30 % bedeuten würde, also rund 12 Mio. Euro.

Erhebliche Einsparmöglichkeiten gibt es nach wie vor bei me-too-Produkten, neuen Präparaten also, die aber nicht nachgewiesenermaßen einen höheren Behandlungsnutzen aufweisen als bewährte und bereits als Generika verfügbare Wirkstoffe. Wie schon im BARMER GEK Arzneimittelreport 2010 sei an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen, dass der Zusatznutzen von Mitteln wie Seroquel® oder Lyrica® weiterhin diskutiert wird. Wie der Tabelle 2.2.3 zu entnehmen ist, stehen diese Präparate mit den Rängen 5 bzw. 16 weiterhin in der Top-Liste der führenden Arzneimittel nach Ausgaben und auch bei den Industrieumsätzen der führenden Arzneimittel (s. Tabelle 2.2.4) besetzen sie die Ränge 10 und 8. Bekannte schwerwiegende Nebenwirkungen und höhere Tagestherapiekosten erfordern auch aktuell eine Diskussion von Effektivität und Effizienz (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2006 bzw. 2007). Die Belastungen der BARMER GEK durch einen Ausgabenzuwachs von 22 % bei Lyrica® oder 25 % bei Seroquel® sind daher unverstänlich und unerwünscht und lassen ein Einsparvolumen von 30 bis 40 Mio. Euro vermuten. Eine Beratung der Ärzte durch die Krankenkassen hinsichtlich erbrachter, verordneter oder veranlasster Leistungen über Fragen der Wirtschaftlichkeit ist im SGB V § 305a vorgeschrieben und offensichtlich dringend erforderlich, um diese therapeutisch und rational kaum nachvollziehbaren Umsatzzuwächse aufzuhalten.

Für die Kombination Simvastatin und Ezetimib (Inegy[®]) stellt sich die gleiche Situation dar. Sie belegt die Plätze 18 bzw. 12 in den Tabellen 2.2.3 und 2.2.4. Der Zusatznutzen dieser Arzneimittelkombination gegenüber der Einzelsubstanz Simvastatin ist bis heute nicht eindeutig belegt, bei vielfach höheren Kosten (7- bis 8-fache Therapiekosten/Tag (Kastelein et al., 2008)). Den rund 24 Mio. Euro an Ausgaben für dieses Mittel bei der BARMER GEK steht ein Einsparvolumen von etwa 20 Mio. Euro gegenüber, ohne dass Qualitätseinbußen in der Therapie der Hauptindikation hingenommen werden müssten. Eine Entlastung der Kassen um 50 Mio. Euro, allein durch Wirtschaftlichkeitsreserven bei diesen drei Präparaten, lässt die Dringlichkeit von Interventionen in diesem Bereich erkennen.

Bei der Betrachtung der führenden Arzneimittel bei der BARMER GEK nach der Anzahl der Verordnungen und nach Verordnungsmengen in DDD (s. Tabelle 2.2.5 und 2.2.6) werden vor allem Arzneimittel genannt, die auch als Generika zur Verfügung stehen, aber wahrscheinlich im Rahmen von Rabattverträgen verordnet werden. Die höchsten Steigerungsraten bei den Verordnungen zeigt das Präparat Novaminsulfon ratiopharm[®] (520 Tsd. Verordnungen, +178 %) (Platz 8, s. Tabelle 2.2.5). Rezeptpflichtige Schmerzmittel mit dem Wirkstoff Novaminsulfon (oder Metamizol) erleben leider eine Renaissance, obwohl sie wegen der möglichen unerwünschten Wirkungen (UAW) (Schock, aplastische Anämie, Agranulozytose) in manchen Ländern verboten und deshalb auch in Deutschland während der 90er Jahre nur in sehr geringem Umfang angewendet wurden – und das war auch gut so. Warum diese Mittel den nun erkennbaren Aufschwung genommen haben, ist unklar. Sie werden wegen der unerwünschten Wirkungen als nur eingeschränkt geeignet bewertet, ihr Nutzen gilt als umstritten (Arzneimittelkursbuch, 2010; Böger & Schmidt, 2009). Zusätzlich wird die Kritik an der häufigen Anwendung dieses Schmerzmittels, vor allem bei intravenöser, aber auch bei oraler Einnahme, durch neue Berichte über weitere UAW unterstützt.

Abbildung 2.2.1 Metamizol: Entwicklung der Verordnungen und Meldungen von Agranulozytosen 1990 bis 2010



Quelle: Stammschulte, 2010, S. 27

Von der Arzneimittelkommission der Deutschen rztenschaft wird darauf hingewiesen, dass mit der steigenden Verwendung dieses Schmerzmittels auch die Fallzahl der Agranulozytosen wieder ansteigt, auch Todesfalle sind zu beklagen. Daneben wird im Bremer rztjournal (Schott-Seidenschwanz et al., 2011) ber lebensbedrohliche Schockreaktionen nach intravenöser Anwendung bzw. der Einnahme von Metamizol berichtet. Das Mittel muss daher, wie auch bereits in den 1980er Jahren, als problematisch eingestuft werden. In den USA und in Schweden scheint man dieses Mittel in der Schmerztherapie nicht zu vermissen – es ist wegen der bekannten Risiken überhaupt nicht auf dem Markt verfügbar.

In der Zwischenzeit hat endlich auch Pantozol[®] einen führenden Rang bei der Verordnungsmenge eingebüßt, es wird unter den 20 führenden Arzneimitteln nach verordneten Tagesdosierungen nicht mehr genannt. Stattdessen steht ein Generikum mit dem Pantozol-Wirkstoff, das Pantoprazol Hexal[®], auf Platz 7 – mit einem DDD-Mengenzuwachs von 138 % gegenüber dem Vorjahr (s. Tabelle 2.2.6). Diese erfreuliche Veränderung bedeutet, dass die Originalpräparate, mit denen die Hersteller über Jahre erhebliche Gewinne „eingefahren“ haben, nun endlich auf die hinteren Plätze zurückgefallen sind. Hohe Zuwachsraten haben auch Generika mit dem ACE-Hemmer Ramipril (zur Anwendung z.B. bei Herzinsuffizienz und Bluthochdruck), die auf den Plätzen 2, 5, 10, 13 und 16 rangieren, z.T. mit erheblichen Steigerungsraten (Rami Lich[®] mit einem Zuwachs von 141 %).

Tabelle 2.2.5 Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2010 (Top 20 nach Anzahl der Verordnungen)

Präparate-Kurzname	Anzahl Verordnungen	Änderung zum Vorjahr in %	Rang 2010	(2009)
MetoHEXAL	985.153	+7,68	1	(1)
L-Thyroxin Henning	919.693	+48,66	2	(6)
Euthyrox	682.439	-17,83	3	(3)
SimvaHEXAL	618.271	-2,50	4	(5)
Omepr	557.344	-22,58	5	(4)
L-Thyrox HEXAL	531.842	+3,28	6	(9)
Pantoprazol HEXAL	527.327	+118,15	7	(23)
Novaminsulfon-ratiopharm	519.803	+177,76	8	(47)
Ibuprofen AL	488.225	-2,97	9	(10)
Diclac	476.105	-9,62	10	(8)
IbuHEXAL	472.953	-11,64	11	(7)
BisoHEXAL	462.306	-2,00	12	(11)
Metamizol HEXAL	458.268	-48,64	13	(2)
Ramipril HEXAL	439.104	+1,84	14	(12)
Amlodipin HEXAL	400.814	-3,92	15	(13)
Voltaren	381.244	-0,86	16	(14)
Diclofenac-ratiopharm	381.185	+34,49	17	(19)
Thyronajod	355.408	+4,06	18	(15)
Amoxicillin-ratiopharm	335.858	+88,89	19	(51)
Novaminsulfon Lichtenstein	325.948	+144,94	20	(84)

Tabelle 2.2.6 Führende Arzneimittel der BÄRMER GEK im Jahr 2010 (Top 20 nach Anzahl der verordneten DDD)

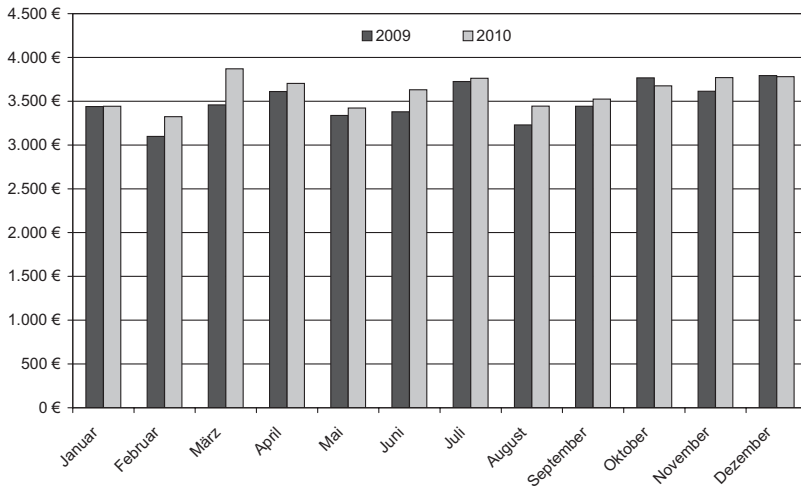
Präparate-Kurzname	verordnete DDD	Änderung zum Vorjahr in %	Rang 2010	(2009)
Elmex Gelee	155.904.638,85	+5,03	1	(1)
Ramipril HEXAL	99.592.676,82	+2,47	2	(2)
SimvaHEXAL	58.795.394,50	+1,87	3	(3)
L-Thyroxin Henning	57.053.023,87	+46,39	4	(10)
Ramipril AL	53.567.030,00	+26,32	5	(9)
MetoHEXAL	53.073.049,92	+6,28	6	(6)
Amlodipin HEXAL	51.728.419,17	-3,67	7	(4)
Pantoprazol HEXAL	50.750.359,00	+138,20	8	(23)
Omep	42.545.540,00	-16,23	9	(5)
Rami Lich	42.364.650,00	+141,06	10	(26)
Atacand	41.284.922,00	7,49	11	(11)
Euthyrox	40.604.538,17	-17,21	12	(7)
Ramipril beta	40.362.526,00	-16,47	13	(8)
Thyronajod	35.144.150,00	+4,15	14	(12)
L-Thyrox HEXAL	31.546.470,00	-0,52	15	(13)
Ramipril-ratiopharm	31.000.960,00	+14,94	16	(16)
Torasemid HEXAL	28.123.773,65	+11,27	17	(18)
EnaHEXAL	27.120.556,00	-11,68	18	(14)
BisoHEXAL	26.424.010,00	-3,76	19	(15)
Carmen	24.637.104,00	-4,17	20	(17)

Generikaverordnungen zur Effizienzoptimierung

Generikasubstitution ist immer noch die angemessenste Option, mit der sich bei einer Quote von 90% im generikafähigen Markt 400 bis 500 Mio. Euro einsparen ließen. In der alltäglichen Versorgung von akuten und chronischen Krankheiten wird derzeit erst eine Quote von 85% erreicht. Es sind genügend bewährte Wirkstoffe in Form von preiswerten Generika vorhanden, um durch ihren Einsatz einen Teil der Kosten auf-

zufangen, die durch die zunehmende Verordnung von Spezialpräparaten bei der Behandlung von Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis und Krebserkrankungen entstehen. Diese Spezialpräparate sind für 27,5% der erstattungsfähigen Arzneimittelkosten der GKV verantwortlich, allerdings stellen sie lediglich 2,5% der Verordnungsmenge im Gesamt-Verordnungsmarkt der GKV dar (Schwabe & Paffrath, 2010, S. 127). Ohnehin kann die „Substitutionskraft“ der Generika gar nicht hoch genug eingeschätzt werden: Im Jahre 2010 wurden z.B. durch den Einsatz von Generika 10,14 Mrd. Euro eingespart, so hat das Marktforschungsinstitut IMS HEALTH errechnet (pro generika, 2011). Diese Einsparsumme entspricht rund einem Beitragssatzpunkt in der GKV. Wenn es keine Generika gäbe, müsste der Beitrag der Versicherten bei gleichen Verordnungsmengen um ein Prozent ansteigen. Im Dezember 2010 kostete ein Generikum im Durchschnitt 18,75 Euro in der Apotheke, ein patentfreies Originalprodukt aber mehr als doppelt so viel, nämlich 40,79 Euro. Selbst wenn die Preise von Originalprodukten nach dem Patentablauf auf den Generikapreis herabgesetzt werden, sollten „echte“ Generika den Vorzug erhalten. Kassen und Ärzte sollten „Altoriginale“ nach dem Patentauslauf weder durch Rabattverträge noch durch Verordnungen fördern. Mit den Gewinnen, die von den Erstanbietern im Laufe des Patentschutzes erzielt worden sind, sollten die Original-Hersteller ihre Kernaufgabe, die Erforschung und Herstellung innovativer Arzneimittel, finanzieren – schließlich gilt in der Branche der forschenden Unternehmen der Satz: Wer nicht forscht, wird abgehängt. Im Generika-Markt geht es dagegen darum, die Position der Generika-Hersteller zu stärken und die Substitutionsquote weiter zu verbessern.

Abbildung 2.2.2 Ausgaben der BARMER GEK pro 100 Versicherte nach Abrechnungsmonaten in Euro



Wie schon in der Tabelle 2.2.1 gezeigt, sind die Ausgaben für jeweils 100 Versicherte im Vergleich der Jahre 2009 und 2010 um 3,5% angestiegen, von 41.900 auf 43.400 Euro. Dieser Anstieg ist aber keineswegs durch gleiche Zuwächse in den zwölf Monaten des Jahres 2010 bedingt, die Veränderungen sind in den jeweiligen Monaten durchaus unterschiedlich (vgl. Abbildung 2.2.2). So kommt es zum Ende des ersten und zweiten Quartals in den Monaten März und Juni zu den höchsten Zuwächsen mit 11,9 resp. 7,4%, in anderen Monaten kommt es sogar zu Absenkungen gegenüber dem Vorjahr (z.B. im Oktober und im Dezember) (s. auch Tab. 2 im Anhang). Die Gründe für diese unsystematischen Veränderungen sind schwer nachvollziehbar.

Die Verordnungsmengen laufen in der BARMER GEK ebenso wenig mit der Höhe der Arzneimittel-Ausgaben parallel wie im gesamten Verordnungsmarkt der GKV. Zudem ist die Struktur der Verordnungen asymmetrisch, z.B. nach Alter und Geschlecht (s. Abbildung 2.2.3), verord-

nungsbezogene Mittelwerte stellten also ein eher ungenaues Bild dar. Die Struktur der Ausgaben ist ebenfalls asymmetrisch, jedoch nahezu umgekehrt proportional zur Struktur der Verordnungen. Die verordneten Mengen werden in Abbildung 2.2.3 und Tabelle 2.2.7 in DDD (Defined Daily Dose) dargestellt, einer (mit durchschnittlicher Dosierung) definierten Tagesdosis eines Arzneimittelwirkstoffes. Insgesamt wurden im Jahr 2010 mit 4,5 Mrd. DDD 5,85 % mehr DDD in der BARMER GEK verordnet als im Jahr 2009 (s. Tabelle 2.2.1).

Über die Geschlechter hinweg fällt der steile Anstieg ab dem 55. Lebensjahr auf, bis zum 50. Lebensjahr wurden durchschnittlich 175 bis 450 DDD verschrieben. In den höchsten Altersklassen steigen die DDD auf bis zu knapp 1.600 DDD an. Auch hier gilt die Regel, dass 20 % der Versicherten, vor allem die älteren, 80 % der Arzneimittelmengen verordnet bekommen.

Geschlechterbezogen erhalten weibliche Jugendliche zwischen 15 und 20 Jahren deutlich mehr Arzneimittel verordnet als die männlichen Jugendlichen, wahrscheinlich in Verbindung mit der „Pille“, die bis zum vollendeten 20. Lebensjahr zu Lasten der GKV verordnet werden kann (vgl. Kapitel 3.3 zum Thema Kontrazeptiva).

Die Kosten jedoch, die durchschnittlich pro verordneter DDD von der BARMER GEK ausgegeben werden, sinken mit zunehmendem Alter (s. Tabelle 2.2.7 und Abbildung 2.2.3). Wie oben erwähnt, besteht für die chronischen „Volkskrankheiten“, die in den höheren Altersgruppen besonders prävalent sind, ein reichhaltiger „Generika-Pool“, Hypertonie, Herzinsuffizienz und Diabetes lassen sich also vergleichsweise günstig behandeln.

Die relativ höchsten DDD-Kosten treten bei Männern und Frauen in den Altersstufen 20 bis 35 Jahren auf – sie liegen dann bei bis zu 2,30 Euro.

Abbildung 2.2.3 Pro-Kopf-Verordnungen und Ausgaben in Euro pro DDD der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht in 2010

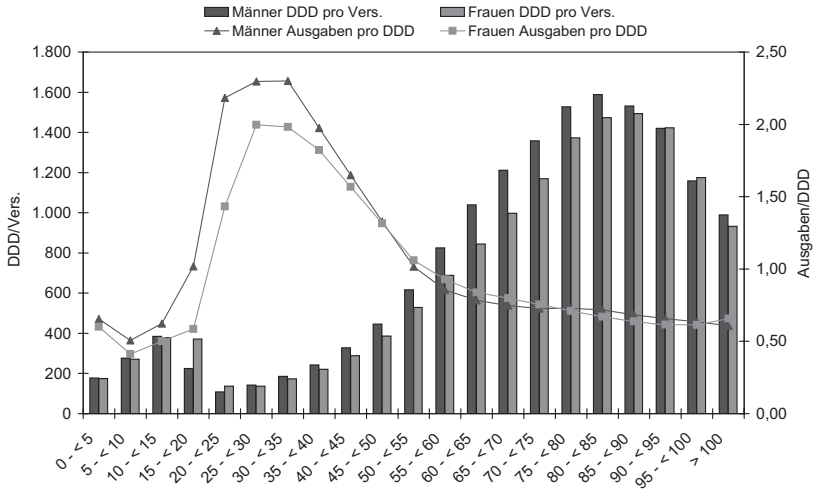


Tabelle 2.2.7 Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben pro DDD der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht in 2010

Alter in Jahren	Versicherte	verordnete DDD	DDD pro Vers	Ausgaben pro DDD in €
Männer				
0 bis unter 5	153.269	27.257.090,37	177,84	0,66
5 bis unter 10	156.870	43.310.254,19	276,09	0,51
10 bis unter 15	149.195	57.399.588,08	384,73	0,62
15 bis unter 20	134.181	30.256.311,14	225,49	1,02
20 bis unter 25	131.216	14.151.655,35	107,85	2,18
25 bis unter 30	129.163	18.432.438,97	142,71	2,30
30 bis unter 35	117.895	21.893.678,21	185,70	2,30
35 bis unter 40	110.872	26.960.599,15	243,17	1,97
40 bis unter 45	152.589	50.044.555,12	327,97	1,65
45 bis unter 50	183.663	81.785.288,29	445,30	1,33
50 bis unter 55	186.041	114.833.178,96	617,25	1,02
55 bis unter 60	190.871	157.583.572,60	825,60	0,85

Tabelle 2.2.7 Fortsetzung

Alter in Jahren	Versicherte	verordnete DDD	DDD pro Vers	Ausgaben pro DDD in €
60 bis unter 65	181.234	188.506.392,02	1.040,13	0,78
65 bis unter 70	188.267	228.176.218,34	1.211,98	0,75
70 bis unter 75	210.329	285.566.919,16	1.357,72	0,73
75 bis unter 80	131.346	200.593.522,18	1.527,21	0,73
80 bis unter 85	91.462	145.351.099,61	1.589,20	0,72
85 bis unter 90	42.842	65.638.029,48	1.532,10	0,68
90 bis unter 95	12.142	17.245.623,08	1.420,33	0,66
95 bis unter 100	2.888	3.345.586,78	1.158,44	0,63
100 und älter	270	267.096,52	989,25	0,61
Frauen				
0 bis unter 5	149.034	25.982.134,90	174,34	0,60
5 bis unter 10	139.913	37.848.943,81	270,52	0,41
10 bis unter 15	131.369	49.652.589,80	377,96	0,50
15 bis unter 20	181.104	67.287.453,63	371,54	0,59
20 bis unter 25	206.898	28.330.946,45	136,93	1,43
25 bis unter 30	195.548	26.784.374,76	136,97	2,00
30 bis unter 35	194.205	33.772.743,89	173,90	1,98
35 bis unter 40	197.264	43.611.572,97	221,08	1,82
40 bis unter 45	281.983	81.370.927,18	288,57	1,57
45 bis unter 50	338.047	130.364.332,72	385,64	1,32
50 bis unter 55	339.146	179.240.324,90	528,50	1,06
55 bis unter 60	331.332	228.347.936,71	689,18	0,93
60 bis unter 65	302.243	255.070.635,90	843,93	0,84
65 bis unter 70	324.875	324.016.163,76	997,36	0,80
70 bis unter 75	359.052	419.955.173,15	1.169,62	0,75
75 bis unter 80	212.331	291.566.701,54	1.373,17	0,71
80 bis unter 85	167.422	246.647.406,71	1.473,21	0,67
85 bis unter 90	129.438	193.345.716,83	1.493,73	0,64
90 bis unter 95	45.267	64.401.044,74	1.422,69	0,62
95 bis unter 100	14.149	16.629.286,02	1.175,30	0,61
100 und älter	1.832	1.708.084,95	932,36	0,66

Ausgabensteigerungen – Ausgabenentlastungen

Immunsuppressiva wie z.B. Adalimumab, Etanercept oder Natalizumab (16,5% oder 277 Mio. Euro zusätzliche Kosten) bewirken im Jahr 2010, zusammen mit den Kosten für Immunstimulanzien wie Interferonen, Glatiramer, Pegfilgrastim u.a. (die um 7,5% oder 208 Mio. Euro angestiegen sind (s. Tabelle 2.2.8)) die höchsten Steigerungen bei den Arzneimittelausgaben der BARMER GEK. Rechnet man beide Positionen zusammen, so ergeben sich rund 500 Mio. Euro Ausgaben allein für Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen, das sind immerhin 12,5% der Gesamtausgaben. Erhebliche Steigerungen ergeben sich auch für Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, bei antithrombotisch wirksamen Medikamenten oder bei Arzneimitteln aus der Gruppe der ACE-Hemmer und Sartane. Insgesamt entfallen auf die zehn in Tabelle 2.2.8 genannten Mittel bereits knapp 1,9 Mrd. Ausgaben mit einer Steigerung von 9,0% – damit entfällt auf diese Gruppe nahezu die Hälfte der Gesamtausgaben in Höhe von 3,93 Mrd. Euro. Die Ausgabensteigerungen werden durch die „Verlierer-Indikationsgruppen“ bei weitem nicht wett gemacht. Hier kamen Ausgabensenkungen von 416 Mio. Euro zusammen, allerdings auch in Arzneimittelgruppen, die eine nur zweifelhafte Evidenz aufweisen, wie z.B. Husten- und Erkältungspräparate oder peripher wirkende Vasodilatoren. Die höchsten Einsparungen dürften durch eine konsequentere Anwendung von Generika zustande gekommen sein (z.B. bei den Mitteln zu Behandlung von säurebedingten Erkrankungen).

Tabelle 2.2.8 Zusammenfassung der Ausgabensteigerungen und Ausgaben-senkungen der BARMER GEK im Jahr 2010

ATC-Gruppe	Gewinner		Verlierer		
	Mio. Euro	+%	ATC-Gruppe	Mio. Euro	-%
C09 Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	285,17	+6,30	A02 Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen	115,07	-3,64
L04 Immunsuppressiva	276,94	+16,52	C10 Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	93,46	-0,90
A10 Antidiabetika	210,76	+7,99	C07 Beta-Adrenozeptor-Antagonisten	83,98	-3,14
R03 Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	208,71	+9,00	C03 Diuretika	43,75	-0,88
L03 Immunstimulanzien	208,28	+7,52	B03 Antianämika	41,36	-4,01
N06 Psychoanaleptika	167,72	+6,69	R05 Husten- und Erkältungspräparate	18,32	-10,41
N05 Psycholeptika	161,31	+6,40	R06 Antihistaminika zur systemischen Anwendung	9,11	-3,51
L01 Antineoplastische Mittel	131,74	+8,30	J07 Impfstoffe	5,73	-8,22
B01 Antithrombotische Mittel	113,87	+8,97	C04 Periphere Vasodilatoren	4,25	-23,99
J05 Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	112,84	+10,94	S03 Ophthalmologische und otologische Zubereitungen	1,04	-24,87
Gesamt Top 10	1.877,34	+8,96	Gesamt Top 10	416,07	-3,41

Markteinführung neuer Arzneimittel

Neu in den Markt gebrachte und damit patentgeschützte Arzneimittel hatten für die pharmazeutischen Hersteller immer den besonderen Anreiz, die Herstellerabgabepreise für diese Mittel nach eigenen Überlegungen festlegen zu können. Da auf der Basis der Herstellerabgabepreise alle anderen gesetzlichen geregelten Aufschläge berechnet wurden, hatten die Hersteller als einzige das Privileg, selbst über den Preis und damit über Gewinn und Rendite bestimmen zu können.

Ein Beispiel: Ein Arzneimittel, das in der Apotheke 100 Euro kostet, hat einen Herstellerabgabepreis von 70,11 Euro, der Staat nimmt 15,97 Euro Mehrwertsteuer ein, die Apotheken bekommen 8,26 Euro (unter Berücksichtigung des GKV-Apothekenabschlags von 2,05 Euro), der Großhandel 3,61 Euro. Hersteller und Staat sind daher bei den Arzneimitteln die besten „Verdiener“ (Stand: 25.05.2011).

Daher sind auch viele Arzneimittel auf den Markt gekommen, die weder einen therapeutischen noch einen technologischen Fortschritt anbieten, sondern nur leicht veränderte Mittel von erfolgreichen Produkten waren, um in einem lukrativen Markt „mitzuverdienen“ („ökonomische“ Innovationen). Auf diese Gruppe entfällt immer ein gewisser Anteil der neu im GKV-Markt angebotenen Mittel, 1997 waren es z.B. 24 von 41, im Jahr 2005 9 von 21, 2009 „nur“ 8 von 36. Natürlich kommen jedes Jahr auch Arzneimittel auf den Markt, die als therapeutische Verbesserung gelten, im Jahre 2008 z.B. Lapatinib bei metastasiertem Brustkrebs, Methylnaltrexon bei Opioidinduzierter Obstipation oder Raltegravir bei HIV-Infektion, der unerwünscht hohe Anteil von Mitteln ohne erkennbaren Zusatznutzen belastet aber die GKV mit unnötigen Ausgaben, da sie in der Regel nicht besser wirken als bereits lange eingeführt bewährte Arzneimittel, die zum großen Teil bereits längst als kostengünstige Generika verfügbar sind. Die Quote dieser Mittel unter den neuen Wirkstoffen lag in den Jahren 1994 bis 2009 im Schnitt bei 39 % (s. Tabelle 2.2.9 bzw. Abbildung 2.2.4 und 2.2.5). Nur

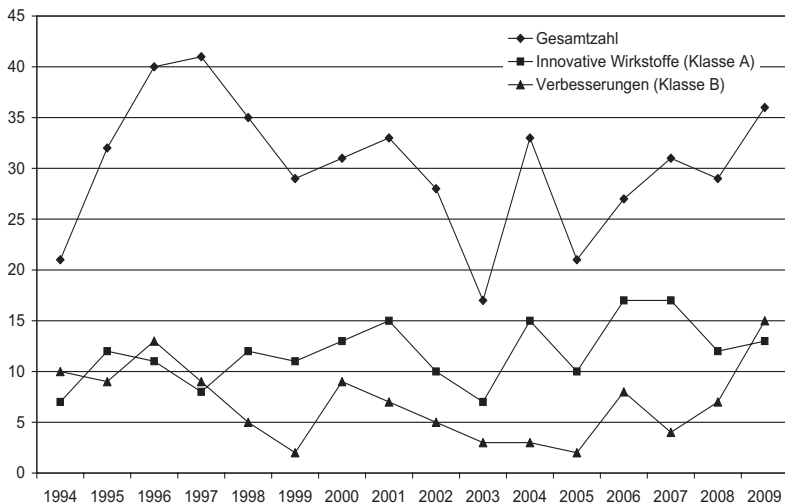
ein geringer Anteil, nämlich 23%, entfällt dann noch auf gewisse Verbesserungen (z.B. werden Schmerzmittel durch technologische Innovation um die Anwendungsform „Pflaster“ erweitert), der Rest der neuen Arzneimittel insgesamt entfällt während der vergangenen 16 Jahre mit 38% eher auf die Kategorie „Unnötig, aber teuer“. Schon an diesen Relationen ist die Notwendigkeit einer konsequenten Nutzenbewertung bei neuen Arzneimitteln erkennbar. Diese Mittel kommen, so sieht es das AMNOG vor, in eine entsprechende Festbetragsgruppe mit vergleichbaren Wirkstoffen. Die Preise für diese neu auf den Markt gebrachten Arzneimittel richten sich dann nach dem Festbetrag.

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

	Gesamtzahl	Innovative Wirkstoffe		Verbesserungen	
		Klasse A (Anteil in %)		Klasse B (Anteil in %)	
1994	21	7	(33,33%)	10	(47,62%)
1995	32	12	(37,50%)	9	(28,13%)
1996	40	11	(27,50%)	13	(32,50%)
1997	41	8	(19,51%)	9	(21,95%)
1998	35	12	(34,29%)	5	(14,29%)
1999	29	11	(37,93%)	2	(6,90%)
2000	31	13	(41,94%)	9	(29,03%)
2001	33	15	(45,45%)	7	(21,21%)
2002	28	10	(35,71%)	5	(17,86%)
2003	17	7	(41,18%)	3	(17,65%)
2004	33	15	(45,45%)	3	(9,09%)
2005	21	10	(47,62%)	2	(9,52%)
2006	27	17	(62,96%)	8	(29,63%)
2007	31	17	(54,84%)	4	(12,90%)
2008	29	12	(41,38%)	7	(24,14%)
2009	36	13	(36,11%)	15	(41,67%)
Gesamt	484	190	(39,26%)	111	(22,93%)

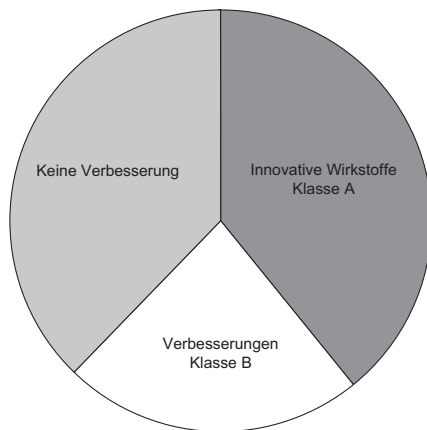
Quelle: nach Fricke & Schwabe, 2010, S.48, eigene Ergänzungen

Abbildung 2.2.4 Neu eingeführte Arzneimittel der Jahre 1994 bis 2009



Quelle: nach Fricke & Schwabe, 2010, S. 48

Abbildung 2.2.5 Verbesserungen bei neu eingeführten Arzneimitteln der Jahre 1994 bis 2009



Quelle: Eigene Darstellung nach Fricke & Schwabe, 2010, S. 48

Die Tendenz zu größeren Packungen

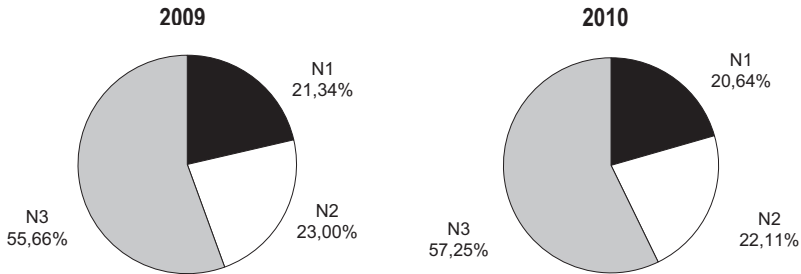
Wie in den vergangenen Jahren sinkt der Anteil der kleinsten Packungsgröße (N1) bei den verordneten Packungen (insgesamt 61 Mio. Packungen bei der BARMER GEK) weiter. Im Jahr 2009 wurden noch 21,3% N1-Packungen verordnet, 2010 waren es nur mehr 20,6%.

Der Anteil der mittleren Packungsgröße (N2) sank ebenfalls leicht von 23,0% auf 22,1%, während der Anteil der Großpackungen N3 von 55,7% auf 57,3% um weitere 5,3% anstieg (s. Tabelle 2.2.10 und Abbildung 2.2.6). Der hohe Anteil an Großpackungen könnte auf die Rabattverträge zurückzuführen sein, in denen die Mengenkomponekte nicht gesondert geprüft wird, sondern Mittel aus Rabattverträgen grundsätzlich als wirtschaftlich gelten. Hierauf sollte daher verstärkt geachtet werden, wenn Arzneimittel im Rahmen von Rabattverträgen verordnet werden – auch die Mengenkomponekte sollte der Wirtschaftlichkeitsprüfung unterliegen.

Tabelle 2.2.10 Anzahl verordneter Packungen nach Packungsgrößen in den Jahren 2009 und 2010 der BARMER GEK (Anzahl Präparate mit Normgröße 2009: 37.212 und 2010: 39.482)

Packungsgröße	2009	(Anteil in %)	2010	(Anteil in %)	Änderung zum Vorjahr in %
N1	12.723.443,71	(21,34%)	12.600.555,32	(20,64%)	-0,97
N2	13.708.926,64	(23,00%)	13.494.300,17	(22,11%)	-1,57
N3	33.181.134,34	(55,66%)	34.946.370,82	(57,25%)	+5,32
Gesamt	59.613.504,69		61.041.226,31		+2,39

Abbildung 2.2.6 Verteilung der verordneten Packungsgrößen der BARMER GEK



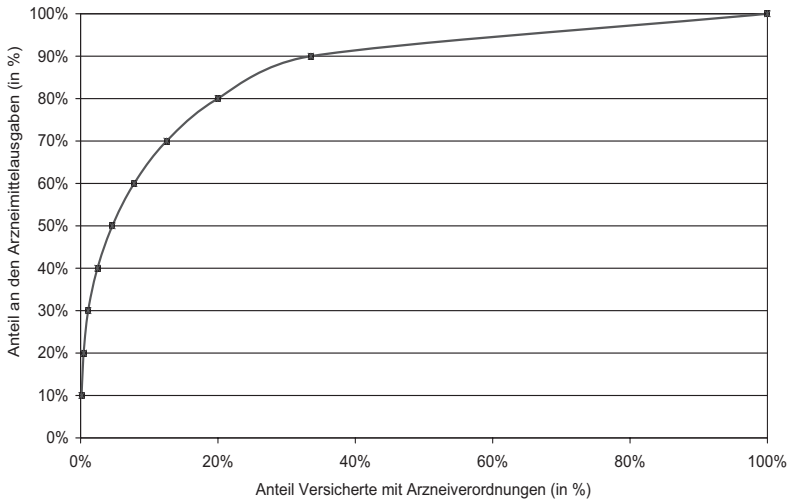
2.2.1 Die Asymmetrie der patientenbezogenen Ausgaben

Schon weiter oben war darauf hingewiesen worden, dass die häufigere Verordnung von sog. Spezialpräparaten bei Rheumatoider Arthritis, bei Multipler Sklerose oder bei onkologischen Erkrankungen die Ausgaben bei relativ wenigen Versicherten drastisch erhöhen. Daher zeigt die prozentuale Verteilung der Arzneimittelausgaben in der BARMER GEK auch erhebliche Asymmetrien (s. Tabelle 2.2.11 und Abbildung 2.2.7): So entfallen 30% der Gesamtausgaben, die im Jahre 2010 bei der BARMER GEK 3,93 Mrd. Euro betragen, auf nur 1,1% der Versicherten mit Arzneimitteltherapie resp. auf 0,84% aller Versicherten. 80% der Ausgaben entfielen auf 19,98% der Versicherten mit Arzneimitteltherapie und auf 15,19% aller Versicherten. Ein Drittel der Versicherten, die eine Arzneimitteltherapie bekommen, stehen für 90% der Ausgaben. Für diese wenigen Patientinnen und Patienten fallen durch die große Anzahl von z.T. kostenintensiven Arzneimitteln letztlich auch die höchsten Selbstbeteiligungen durch Zuzahlungen an – zumindest bis zur „Überforderungsgrenze“ (ein bzw. zwei Prozent vom Familieneinkommen), Zuzahlungen, mit denen die jeweilige Krankenkasse und damit alle Versicherten dieser Kasse entlastet werden. Unter sozialen Gesichtspunkten ist diese überproportionale Belastung von Menschen, die ohnehin schon durch ihre schwere Krankheit belastet sind, wenig akzeptabel.

Tabelle 2.2.11 Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2010

Anteil an den Arzneimittelausgaben Gesamt: 3.933.602.649,13 €	Anteil Versicherte mit Arzneimittelausgaben (n = 6.898.207)	Anteil Versicherte (n = 9.074.128)
10%	0,15% (n=10.015)	0,11%
20%	0,45% (n=30.904)	0,34%
30%	1,10% (n=76.162)	0,84%
40%	2,46% (n=169.738)	1,87%
50%	4,63% (n=319.165)	3,52%
60%	7,80% (n=538.002)	5,93%
70%	12,53% (n=864.449)	9,53%
80%	19,98% (n=1.378.419)	15,19%
90%	33,53% (n=2.312.945)	25,49%
100%	100,00% (n=6.898.207)	76,02%

Abbildung 2.2.7 Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2010



2.2.2 Fazit

Insgesamt geben die hier vorgelegten Analysen, bei denen kombinierte Daten der ehemaligen BARMER und der ehemaligen GEK noch detaillierter als im Vorjahr ausgewertet werden konnten, den Trend wieder, der für die gesamte GKV zutrifft – und die Größe der BARMER GEK mit knapp über 9 Mio. Versicherten, die während des Jahres 2010 in dieser Kasse versichert waren, lässt einen repräsentativen Blick auf die Entwicklung in der GKV zu. Erkennbar ist, dass die Ausgaben weiter steigen, insgesamt um 6,8%, versichertenbezogen um 3,5%. Demgegenüber steigen die verordneten Mengen weniger deutlich an, ein Anzeichen dafür, dass die Ausgaben pro Verordnung wieder spürbar höher sind, ohne ähnliche Entwicklungen wie die bundesweiten Veränderungen: An der Spitze der Ausgaben stehen erneut Arzneimittel aus der Gruppe der teuren Spezialpräparate – die Relation der Verordnungen zu den Ausgaben ist ähnlich wie in der gesamten GKV (2,5% der Verordnungen führen bereits zu 27,5% der Ausgaben). Noch immer lohnen sich die Anstrengungen, kostengünstige Generika stärker zu berücksichtigen, die Verordnungsquote von derzeit rund 85% bei den generikafähigen Wirkstoffen sollte auf 90% gesteigert werden. Dies könnte für die BARMER GEK Einsparungen in Höhe von 70 bis 80 Mio. Euro bedeuten. Viele patentgeschützte Originalpräparate, die bei der BARMER GEK erhebliche Ausgaben verursachen (Seroquel®, Lyrica®, Inegy® usw.) sollten dringend durch bewährte kostengünstige Alternativen substituiert werden. Auf diese Weise wären weitere 40 bis 50 Mio. Euro einzusparen.

Insgesamt ist aber die Kalkulation des Einsparpotenzials wegen der Rabattverträge schwieriger geworden. Noch immer sind rund fünf bis sieben Prozent allein aus gängigen Substitutionen zu erzielen, also rund 200 bis 300 Mio. Euro – bei einer anvisierten Generikaquote von 90%, wären es sogar 400 bis 500 Mio. Euro.

Die Versorgungsforschung kann dazu beitragen, solche Effizienzreserven zu identifizieren und Interventionsstrategien für mehr Wirtschaftlichkeit zu entwerfen. Die Implementierung von konsequenten und kontinuierlichen Verordnungsübersichten (siehe § 305 a SGB V) kann dazu beitragen, das Verordnungsverhalten vieler Ärzte, die immer noch von pharmazeutischen Herstellern beeinflusst ihre Verordnungsentscheidungen treffen, umzusteuern. Vielleicht kommt es auch zu mehr Einsicht auf Seiten der pharmazeutischen Hersteller, ihre Werbemaßnahmen bei Ärztinnen und Ärzten zu überdenken. Die ersten Meldungen zu diesem Thema klingen zumindest ermutigend.

Die Repräsentanten der Firma AstraZeneca waren nicht wenig stolz, als sie darüber berichteten, dass sie ab Mitte diesen Jahres einen ganz neuen Umgang mit den niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten planen: Die „Belohnungsanreize“ für Verordnungsgefälligkeiten werden abgebaut, ebenso Kongressreisen im Inland oder Ausland und die Besuche der Pharmareferenten eingeschränkt. Diese Veränderungen entstehen aus einer Einsicht, dass genannte Anreize für Ärzte nicht mehr zeitgemäß seien und mit Recht Kritik an dieser Art von Werbung geübt wird.

Nach einem Artikel in der Frankfurter Rundschau folgt GlaxoSmithKline diesem Beispiel und ist bestrebt die „Schmuddelecke“ der „gekauften“ Verordnungen zu verlassen und neue Wege zu beschreiten (Baumann, 2011). Einer der Gründe: Mehr und mehr sei die Diskrepanz zwischen dem erkennbar, was die Pharmahersteller zur Gesundheit beitragen, und wie sich ihr Image in der Öffentlichkeit darstellt. In der öffentlichen Meinung, so drücken es sogar viele Pharmamanager aus, „rangiere [die pharmazeutische Industrie] auf dem [Niveau] der Rüstungs- und Waffenindustrie“ (Baumann, 2011). Der oft gehörte Vorwurf der Korruption, Bestechung oder „Schmiergeldzahlungen“, z.B. im Zusammenhang mit den finanziellen Anreizen für Ärzte zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen („gekaufte Verordnungen“) wiegt schwer. Der Vorsitzende von GlaxoSmithKline in Deutschland, Cameron Marshall, sagt in diesem

Zusammenhang: „Die Gesellschaft stellt Fragen über die Ölindustrie, die Tabakindustrie und auch über die Pharmaindustrie.“ (Baumann, 2011).

Nun soll alles anders werden: Die Abgabe von Musterpackungen, mit denen Ärzte oft ihr Arzneimittelkonto entlasten konnten und die gleichzeitig als Werbung für die Produkte dienten, soll eingeschränkt werden, dazu weniger Geschenke und von Marketingabteilungen finanzierte Fortbildungsveranstaltungen. Die Werbung für neue Produkte soll erst nach der Zulassung beginnen. Auch das war, wie man daraus schließen darf, bisher anders. Außerdem dürfen die Namen der Ärzte, die für GlaxoSmithKline tätig sind, samt Honorar, das sie bekommen haben, im Internet veröffentlicht werden. Auch von Anwendungsbeobachtungen will GlaxoSmithKline nichts mehr wissen. Die Begründung ist erstaunlich: „Weit über 90 % aller Anwendungsbeobachtungen, die in der Industrie laufen, halte ich für wissenschaftlich nicht angezeigt“, so ein Sprecher des Unternehmens laut Baumann (2011). Hört, hört, würde man im Bundestag dazwischen rufen, sind da bekannte Pharmakritiker eingekauft worden, um der Firma ein neues Image zu verpassen? Nur zur Erinnerung: Es war das Unternehmen GlaxoSmithKline, das noch im vergangenen Jahr versucht hat, durch eine „retardierte“ Informationspolitik sein Diabetesmittel Avandia® zu retten und kritische Publikationen zu diesem Mittel zu verhindern.

Man darf also gespannt sein, ob den Ankündigungen der Unternehmen zum Umdenken Taten folgen werden. Vor allem dann, wenn Konkurrenten Vorteile aus der Zurückhaltung der besagten Unternehmen ziehen, könnten die Marketingabteilungen wieder Oberwasser gewinnen. Umsätze und Rendite haben Aktionäre, Analysten und Pensionskassen noch immer mehr interessiert als Image und Ethik.

Wir werden die Entwicklung mit Interesse beobachten – Anwendungsbeobachtungen von anderer Seite.

3 Spezielle Analysen zu den einzelnen Indikationsgebieten

3.1 Verordnungen von Benzodiazepinen bei Alkoholabhängigkeit

Marcel Sieberer

Einleitung

Die Zahl der alkoholabhängigen Menschen in Deutschland wird konservativen Schätzungen zufolge mit über 1,6 Millionen Menschen veranschlagt, was bezogen auf die erwachsene Gesamtbevölkerung in etwa fünf Prozent der Männer und ca. zwei Prozent der Frauen ausmacht (Bühringer et al., 2000, zitiert nach Kiefer & Mann, 2007). Die Zahl derer, die einen problematischen Alkoholkonsum betreiben, liegt allerdings noch um ein Vielfaches höher und dürfte sich auf ca. 9,3 Millionen Betroffene belaufen (Übersicht in Kiefer & Mann, 2007). Der Pro-Kopf-Konsum von Alkohol ist in den letzten zwei Jahrzehnten in Deutschland zwar insgesamt wieder etwas gesunken, mit etwa zehn Litern reinen Alkohols pro Jahr liegt er im europäischen Vergleich aber weiterhin auf einem hohen Niveau (DHS, 2011). Auch in der Todesursachenstatistik nehmen alkoholbedingte Sterbefälle einen relevanten Stellenwert ein, wonach ca. 3,1% aller Todesfälle bei Männern und 0,9% aller Todesfälle bei Frauen in Deutschland (Datenbasis: 2005) unmittelbar auf alkoholassoziierte Erkrankungen zurückgeführt werden können (Rübenach et al., 2007). Die absolute Zahl der alkoholbedingten Sterbefälle erreichte in 2005 damit ein Niveau, das höher lag als die Summe der tödlichen Verkehrsunfälle und der Sterbefälle durch vorsätzliche Selbstbeschädigung (Rübenach et al., 2007). Aus den vorstehenden Zahlen erklärt sich die hohe gesundheitsökonomische und sozialmedizinische Bedeutung, die alkoholassoziierte Erkrankungen hierzulande auch aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive einnehmen.

In der Therapie der Alkoholabhängigkeit sind unterschiedliche Behandlungsphasen zu unterscheiden: Als erstes Therapieziel steht die Herstellung einer ausreichenden Behandlungsmotivation im Vordergrund. Erst dann können eine Entzugsbehandlung („Entgiftung“) und eine längerfristige Entwöhnungsbehandlung bzw. rehabilitative Maßnahmen zur Erreichung einer langfristigen Alkoholabstinenz eingeleitet werden. Die medikamentöse Behandlung hat in den einzelnen Behandlungsphasen ein unterschiedliches Gewicht. Benzodiazepine (BZDe) haben neben anderen Substanzen, wie beispielsweise Clomethiazol, vor allem in der stationären Behandlung von mittelschweren oder schweren Alkoholentzugssymptomen einen Stellenwert. Für einen längerfristigen Einsatz bei Alkoholabhängigkeit gelten BZDe u. a. wegen des eigenen Suchtpotentials und wegen der Verstärkung der sedierenden Effekte von Alkohol als nicht indiziert. Gleichwohl erfolgt in der klinischen Praxis bei Patienten im Alkoholentzug häufig eine Therapie mit Benzodiazepinen, die dann anschließend zur Behandlung von Schlafstörungen oder von Angstsymptomen, die häufig auch sekundär im Rahmen der Alkoholsucht auftreten, fortgeführt wird (Lejoyeux et al., 1998).

Der weit verbreitete Einsatz von Benzodiazepinen mit unterschiedlichen Indikationen liegt vor allem in der guten Verträglichkeit, der Wirksamkeit und der vergleichsweise großen therapeutischen Breite begründet. Das erhöhte Risiko für eine missbräuchliche Einnahme oder eine Abhängigkeitsentwicklung bei längerfristigem oder höher dosiertem Gebrauch muss dagegen abgewogen werden. Obgleich zwischen 1993 und 2004 die Verordnungen von Benzodiazepinen in Deutschland zulasten der GKV von 11 Mio. auf 2,5 Mio. Packungen deutlich gesunken sind, lässt ein Vergleich der Verordnungs- und Abgabedaten erkennen, dass im gleichen Zeitraum offenbar vermehrt eine Verordnung auf Privatrezept erfolgte (Hoffmann et al., 2006). Darin wurde einerseits eine „Ausweichstrategie“ der verordnenden Ärzte und der Patienten bei bestehender Abhängigkeit vermutet, alternativ wurde aber auch in Richtung rein ökonomischer Vorteile einer solchen Verordnungspraxis argumentiert (vgl. Gründer et al., 2008).

Charakteristika der Benzodiazepin-Verordnungen bei Alkoholabhängigkeit

Im Jahr 2009 wurde für insgesamt 15.597 Personen des untersuchten Versichertenkollektivs aller erfassten Versicherten die Diagnose einer Alkoholabhängigkeit (gemäß ICD-10: F10.2) mitgeteilt, was einem prozentualen Anteil von 0,95 % aller Versicherungsnehmer entsprach. Von den 864.649 männlichen Versicherten hatten 1,40 % die Diagnose einer Alkoholabhängigkeit, von den 778.203 versicherten Frauen im gleichen Zeitraum hingegen nur 0,45 %. Die am stärksten von einer Alkoholabhängigkeit betroffenen Altersgruppen waren für beide Geschlechter die 50- bis 59-Jährigen (Männer: 2,85 % bzw. Frauen: 0,97 %) und die 60- bis 69-Jährigen (Männer: 2,27 % bzw. Frauen: 0,94 %).

Im Berichtszeitraum erhielten von allen erfassten Versicherten 81.234 Personen (entsprechend 4,94 %) mindestens einmal eine Benzodiazepin-Verordnung (s. Tabelle 3.1.1). Der prozentuale Anteil aller weiblichen Versicherten mit einer Benzodiazepin-Verordnung lag bei sechs Prozent und damit höher als bei den männlichen Versicherungsnehmern mit etwa vier Prozent. In der Untergruppe der Versicherten mit einer diagnostizierten Alkoholabhängigkeit bekamen durchschnittlich 11,8 % der Männer und 18,35 % der betroffenen Frauen mindestens einmal ein Benzodiazepin bzw. einen Benzodiazepinrezeptoragonisten verordnet (s. Tabelle 3.1.1).

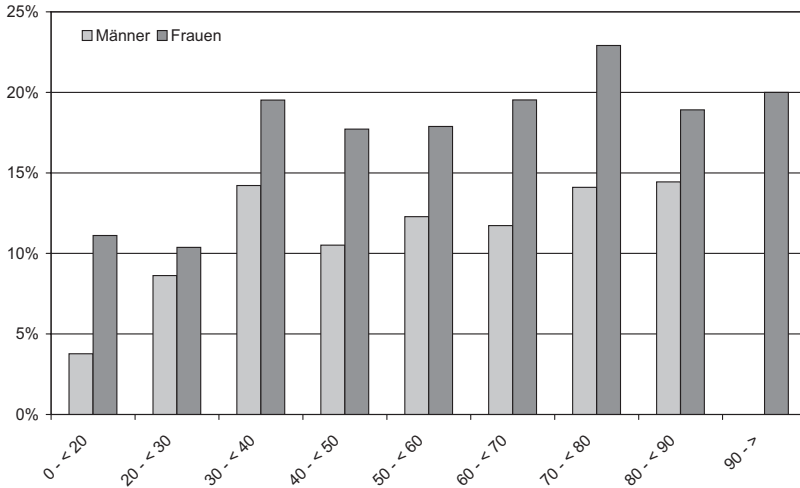
Tabelle 3.1.1 Anzahl durchgängig Versicherte aufgeteilt nach Geschlecht, Alkoholabhängigkeit und Benzodiazepin-Verordnung

	Anzahl Versicherte	Anzahl Versicherte mit Benzodiazepin-Verordnung	in %
Gesamt			
Männer	864.649	34.557	4,00
Frauen	778.203	46.677	6,00
Gesamt	1.642.852	81.234	4,94
ohne Alkoholabhängigkeit			
Männer	852.551	33.129	3,89
Frauen	774.704	46.035	5,94
Gesamt	1.627.255	79.164	4,86
mit Alkoholabhängigkeit (ICD-10: F10.2)			
Männer	12.098	1.428	11,80
Frauen	3.499	642	18,35
Gesamt	15.597	2.070	13,27

Quelle: Eigene Berechnung

Aus Abbildung 3.1.1 geht hervor, dass von den untersuchten Versicherten mit einer in 2009 dokumentierten Diagnose einer Alkoholabhängigkeit die Patientinnen in allen Altersklassen prozentual gesehen häufiger eine Benzodiazepin-Verordnung erhielten als die männlichen Patienten des gleichen Alters. Besonders deutlich bildet sich dieser Unterschied in den mittleren und höheren Altersklassen ab. Beispielsweise bekamen 14,1% (N = 113) der 70- bis unter 80-jährigen alkoholabhängigen Männer und im Vergleich dazu 22,9% (N = 52) der alkoholabhängigen Frauen der gleichen Altersgruppe Benzodiazepine bzw. Benzodiazepinrezeptoragonisten, i.e. Zopiclon oder Zolpidem, verordnet (vgl. Abbildung 3.1.1).

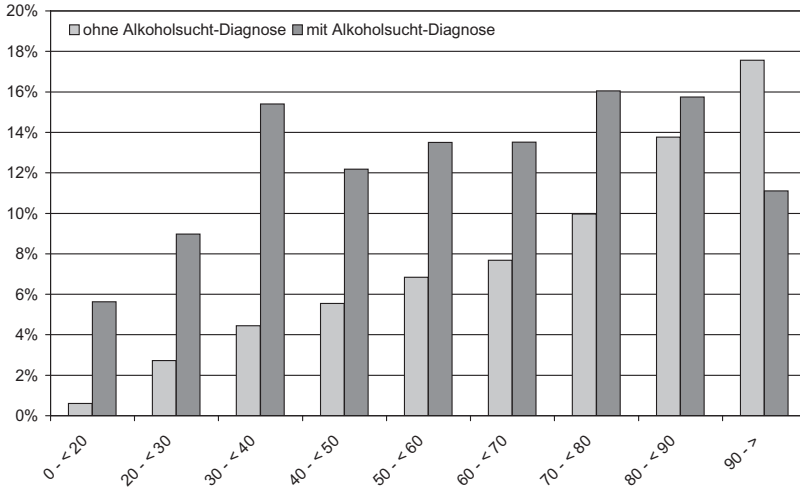
Abbildung 3.1.1 Anteil Versicherte mit Alkoholabhängigkeit und mindestens einer Benzodiazepin-Verordnung in 2009 nach Alter und Geschlecht



Quelle: Eigene Berechnung

In Abbildung 3.1.2 (s.u.) ist dargestellt, zu welchem prozentualen Anteil bei allen Versicherten mit bzw. ohne Alkoholsucht-Diagnose im Berichtszeitraum mindestens eine ambulante Verordnung über ein Benzodiazepin oder einen BZD-Rezeptoragonisten erhalten haben. Für die Gruppe der nicht-alkoholabhängigen Versicherten ergibt sich dabei ein nahezu linearer Zusammenhang von Alter und Häufigkeit einer BZD-Verordnung: Der Anteil derer, die mindestens einmal in 2009 ein BZD verordnet bekamen, nimmt in den höheren Altersklassen stetig zu, von 0,6 % (N = 2.032) in der Gruppe der unter 20-Jährigen bis 17,6 % (N = 373) bei den über 90-Jährigen (s. Abbildung 3.1.2). Bei den Patienten mit Diagnose einer Alkoholabhängigkeit stellt sich dieser Zusammenhang nicht in gleicher Weise dar, sondern hier erhielten bereits in der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen 15,4 % (N = 202) der Patienten mindestens einmal in 2009 ein BZD verordnet (vgl. Abbildung 3.1.2).

Abbildung 3.1.2 Anteil Versicherte mit und ohne Diagnose einer Alkoholsucht und mindestens einer Benzodiazepin-Verordnung in 2009 nach Alter



Quelle: Eigene Berechnung

Bezogen auf die DDD wurden im Berichtszeitraum den Versicherten mit und ohne diagnostizierte Alkoholabhängigkeit die gleichen zehn führenden BZDe bzw. -Verwandte verordnet. Allerdings ergeben sich bei eingehenderer Betrachtung Unterschiede im Ranking der am häufigsten eingesetzten Substanzen (vgl. Tabellen 3.1.2 und 3.1.3). Während in der Gruppe der Versicherten ohne Alkoholabhängigkeit die so genannten „Z-Substanzen“ Zopiclon und Zolpidem die Liste anführen, entfielen die meisten Verordnungen bei den alkoholabhängigen Versicherten (bezogen auf die Gesamt-DDD) auf Diazepam. Ein weiterer deutlicher Unterschied ergab sich für die Verordnungszahlen von Tetrazepam, das bei den Versicherten ohne Alkoholabhängigkeit bezogen auf die Gesamt-DDD den 4. Rangplatz einnimmt, während es bei den Versicherten mit Alkoholsucht den letzten Platz auf der Liste der zehn führenden Benzodiazepine bzw. -rezeptoragonisten belegt (vgl. Tabelle 3.1.2 und 3.1.3).

Tabelle 3.1.2 Führende Benzodiazepin-Derivate und -Verwandte* (Top 10) bei Versicherten mit Alkoholsucht nach DDD im Jahr 2009

Wirkstoff	verordnete DDD	Anzahl VO	Anzahl Versicherte	DDD pro Versichertem
Diazepam	57.600	2.049	444	129,7
Zopiclon*	49.955	2.477	432	115,6
Lorazepam	40.992	1.647	348	117,8
Zolpidem*	28.485	1.382	238	119,7
Bromazepam	17.031	751	193	88,2
Lormetazepam	10.850	304	50	217,0
Alprazolam	8.763	269	52	168,5
Oxazepam	7.996	642	168	47,6
Flunitrazepam	7.690	311	45	170,9
Tetrazepam	7.666	651	388	19,8

Quelle: Eigene Berechnung, VO = Verordnungen

Tabelle 3.1.3 Führende Benzodiazepin-Derivate und -Verwandte* (Top 10) bei Versicherten ohne Alkoholsucht nach DDD im Jahr 2009

Wirkstoff	verordnete DDD	Anzahl VO	Anzahl Versicherte	DDD pro Versichertem
Zopiclon*	655.480	33.082	9.290	70,6
Zolpidem*	498.120	24.354	6.190	80,5
Lorazepam	453.498	24.481	9.071	50,0
Tetrazepam	438.550	47.409	36.256	12,1
Diazepam	408.016	16.875	7.512	54,3
Bromazepam	308.013	14.858	6.289	49,0
Lormetazepam	227.770	6.241	1.358	167,7
Oxazepam	155.073	12.526	4.242	36,6
Alprazolam	150.040	4.856	1.593	94,2
Flunitrazepam	84.560	3.820	651	129,9

Quelle: Eigene Berechnung, VO = Verordnungen

Bezogen auf die verordneten DDD pro Versichertem ergibt sich ferner, dass alle zehn führenden Benzodiazepin-Präparate bei den Versicherten mit Alkoholabhängigkeit ausnahmslos in höherem Maße verordnet wurden. Beispielsweise für das Benzodiazepin Lorazepam lag die individuelle DDD für die nicht-alkoholabhängigen Versicherten bei 50,0 definierten Tagesdosen, für die Alkoholabhängigen hingegen durchschnittlich bei 117,8 definierten Tagesdosen (vgl. Tabelle 3.1.2 und 3.1.3).

Diskussion

Therapeutischer Einsatz von Benzodiazepinen bei Alkoholabhängigen

Generell wird von einem Einsatz von Benzodiazepinen bei alkoholabhängigen Patienten außerhalb einer Entgiftungsbehandlung abgeraten und allenfalls bei Patienten mit komorbiden Angststörungen eine relative Indikation gesehen (APA, 2002; Lejoyeux et al., 1998). Ein therapeutisches Dilemma ergibt sich in der Behandlungspraxis aus der häufigen Komorbidität von Angststörungen und Alkoholabhängigkeit. Eine komorbide Angststörung besteht bei ca. 19% der Alkoholabhängigen, und umgekehrt wird die Lebenszeitprävalenz für eine Alkoholabhängigkeit bei Patienten mit einer Angststörung mit etwa 18% veranschlagt (Regier, 1990, zitiert nach Mueller et al., 2005). Die Unterscheidung von Angstsymptomen, die im Rahmen der Alkoholsucht auftreten können, von Symptomen einer eigenständigen Angsterkrankung stellt zweifellos eine differentialdiagnostische Herausforderung dar. Dabei ist die korrekte nosologische Einordnung auftretender Angstsymptome bei alkoholabhängigen Patienten unverzichtbar, um nachhaltig erfolgreiche therapeutische Maßnahmen einleiten zu können.

Patienten, die neben einer Alkohol- oder anderen Drogenabhängigkeit zusätzlich an einer anderen schweren psychischen Störung (z.B. einer Schizophrenie oder einer Bipolaren Störung) erkrankt sind, scheinen

besonders häufig auch Benzodiazepine verordnet zu werden, trotz eher ungünstiger Behandlungsergebnisse: Brunette et al. (2003) berichteten über eine naturalistische, prospektive Längsschnittstudie mit jährlichen Verlaufsuntersuchungen. Annähernd die Hälfte der untersuchten Patienten (N=203) erhielten im Untersuchungszeitraum mindestens einmal eine BZD-Verordnung. Außer einem Anstieg des Risikos für eine missbräuchliche Einnahme der BZDe konnten keine weiteren Effekte auf die klinischen Outcome-Parameter festgestellt werden, weshalb die Autoren grundsätzlich von der Behandlung bestehender Ängste durch BZDe bei diesen Patienten abrieten (Brunette et al., 2003). Zudem erhielten Personen mit schwerer psychischer Erkrankung im Falle eines komorbiden Substanzabusus (d.h. eines Alkohol- oder anderen Drogenmissbrauchs bzw. einer -abhängigkeit) auch signifikant höhere Diazepam-Äquivalenzdosen als Patienten ohne komorbide Suchterkrankung (Clark et al., 2004). Die beobachtete Verordnungspraxis von BZDen steht damit in einem Widerspruch zu den Leitlinienempfehlungen der American Psychiatric Association (APA), wonach vor allem eine längere oder höher dosierte Verordnung, ein höheres Alter oder eine stoffgebundene Abhängigkeit, namentlich auch eine Alkoholabhängigkeit, das Risiko für eine „chronische Toxizität“ oder eine körperliche Abhängigkeit erhöhen (APA, 1990, zitiert nach Clark et al., 2004).

Risiken der Kombination von Alkohol und Benzodiazepinen

Obgleich die alleinige Einnahme von Benzodiazepinen als relativ sicher gilt, wird vor den Gefahren einer gemeinsamen Einnahme mit Alkohol immer wieder gewarnt. Eine finnische Studie zur Häufigkeit der gemeinsamen Nachweisbarkeit von Alkohol und Benzodiazepinen im Serum und den jeweiligen Serumkonzentrationen bei Intoxikationen mit tödlichem Ausgang ergab, dass nicht alle, aber einzelne Benzodiazepine (hier: Temazepam) das Risiko einer letalen Vergiftung signifikant erhöhen (Koski et al., 2002). Das von Koski et al. hervorgehobene und in Finnland offenbar häufiger verordnete Temazepam lag in unserer Untersuchung

bei den Versicherten im Berichtszeitraum immerhin auf Platz 11 der am häufigsten verordneten Substanzen (entsprechend 72.830 bzw. 5.435 DDD) und zwar unabhängig von einer gleichzeitig bestehenden Alkoholsucht-Diagnose. Ein weiteres Benzodiazepin, das gleich in mehreren Untersuchungen über toxikologisch relevante Interaktionen von Alkohol und BZDen hervorgehoben wurde, ist Triazolam, ein BZD mit größerem Interaktionspotenzial und offenbar geringerer therapeutischer Breite (Übersicht in Tanaka, 2002). Dieses Hypnotikum wird hierzulande daher auch als „Mittel der 2. Wahl“ bewertet (Benkert & Hippus, 2011) und wurde im Berichtszeitraum den Versicherten auch nur selten verordnet. Hinsichtlich fataler Mischintoxikationen mit Alkohol wird von mehreren Autoren dem BZD Diazepam allgemein ein geringeres Risikopotenzial beigemessen (Tanaka, 2002; Koski et al., 2002). Allerdings stehen aussagekräftige Studien zu dieser Thematik aus, die eine ausreichende Evidenzbasis für differenzialindikatorische Empfehlungen zu einzelnen BZDen bei komorbider Alkoholabhängigkeit darstellen könnten.

Ein weiteres Risiko, das durch die Verordnung von Benzodiazepinen bei Menschen mit Alkoholabhängigkeit oder schädlichem Alkoholgebrauch besteht, ist die Kreuztoleranz von Alkohol und Benzodiazepinen, die zu erhöhten Alkohol-Rückfallquoten führen kann (Graham et al., 1992). Und ein weiteres, auch unter forensischen Gesichtspunkten bedeutsames Problem, stellen die additiven Effekte von Alkohol und Benzodiazepinen hinsichtlich der Beeinträchtigungen der Fahrtüchtigkeit dar. So fielen in einer kanadischen Untersuchung alkoholisierte Autofahrer bei gleichzeitigem Einfluss von Benzodiazepinen im Straßenverkehr eher durch riskante Fahrmanöver auf, vor allem bei einer Begleitintoxikation mit BZDen von mittlerer oder längerer Halbwertszeit (Maxwell et al., 2010).

Verordnungscharakteristika von Benzodiazepinen bei Alkoholsucht

Mueller et al. (1996) fanden in einer prospektiven Untersuchung (Harvard Anxiety Research Program, HARP) von Patienten mit Angststörungen

(N=343) mit oder ohne komorbide Alkoholabhängigkeit bzw. schädlichem Alkoholgebrauch über einen 12-Monatszeitraum keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der eingenommenen maximalen Tagesdosen verordneter Benzodiazepine. Auch konnte eine weiterführende Untersuchung über einen 12-Jahres-Zeitraum keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Alkohol-Rückfallraten bei Angstpatienten mit oder ohne längerfristige Einnahme von Benzodiazepinen feststellen (Mueller et al., 2005). Mueller et al. (2005) schlussfolgerten aus diesen Langzeitergebnissen, dass es möglicherweise nicht gerechtfertigt sei, Patienten mit Angststörungen und komorbidem Alkoholmissbrauch bzw. -abhängigkeit eine anxiolytische Behandlung mit Benzodiazepinen vorzuenthalten, obgleich die Frage nach den damit verbundenen Risiken in klinischen Alltagssituationen durch diese Studie unbeantwortet blieb. Besonders kritisch sind in diesem Zusammenhang die in der vorliegenden Auswertung der Routinedaten festgestellten durchgängig höheren Verordnungen (bezogen auf DDD) von BZDern und BZD-Analoga bei Versicherten mit Alkoholabhängigkeit zu bewerten. Dabei dürfte sich das Risiko für eine zusätzliche BZD-Abhängigkeit oder einen Alkoholrückfall durch die Verordnung von Benzodiazepinen wohl allenfalls dann nicht erhöhen, wenn die Indikation gleichermaßen streng gestellt würde wie für nicht-alkoholabhängige Patienten und wenn die Behandlungsdauer und die verordneten Dosierungen im Vergleich nicht höher liegen würden. Problematisch erscheint vor diesem Hintergrund, dass einer kleinen Pilotstudie zufolge Patienten vor der Verschreibung von Benzodiazepinen in über der Hälfte der Fälle offenbar gar nicht nach ihrem Alkoholkonsum befragt werden (Graham et al., 1992).

In der Auswertung der Routinedaten fällt ferner auf, dass von allen untersuchten BZD-Wirkstoffen die Benzodiazepinrezeptoragonisten Zopiclon und Zolpidem sowohl bei den Versicherten mit als auch bei denen ohne Alkoholabhängigkeit zu den am häufigsten verordneten Präparaten zählen. Diese Substanzen werden in der Indikation als Hypnotika in Deutschland seit Jahren in zunehmendem Maße verordnet, was vornehmlich dar-

an liegen mag, dass ihnen im Vergleich zu Benzodiazepinen ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis zugeschrieben wird (zusammenfassend in Hoffmann et al., 2008b). Da neuere Daten aber durchaus dafür sprechen, dass das Abhängigkeits- und Missbrauchspotential der Benzodiazepinrezeptoragonisten möglicherweise doch ähnlich einzuschätzen ist wie das von Benzodiazepinen, und da bisher auch keine ausreichenden Informationen zu den Risiken einer längerfristigen Kombination von Alkohol und Z-Substanzen vorliegen, ist von einer Verordnung in höheren Dosierungen oder über längere Zeiträume generell, gerade aber bei Alkoholabhängigen abzuraten.

Limitationen

Die vorliegende Untersuchung weist eine Reihe von Limitationen auf. Zunächst kann keine Aussage darüber getroffen werden, mit welcher Indikation die Benzodiazepine verordnet wurden. Auch kann anhand der Daten nicht nachvollzogen werden, ob die Versicherten einen aktiven Alkoholkonsum betrieben oder abstinent waren und welche weiteren Komorbiditäten vorlagen, insbesondere eigenständige Angsterkrankungen, andere schwere psychische Störungen oder weitere Abhängigkeitserkrankungen.

Trotz der genannten Limitationen lassen die vorliegenden Daten hohe Verordnungszahlen für Benzodiazepine bzw. -rezeptoragonisten vor allem bei Frauen, bei Versicherten im höheren Lebensalter und bei bekannter Alkoholabhängigkeit erkennen. Bereits vor mehr als zwei Jahrzehnten mahnten Autoren Untersuchungen zur Gefährdung von Alkoholkranken durch einen Missbrauch von Benzodiazepinen an (Ciraulo et al., 1988). Letztlich sind randomisierte, kontrollierte klinische Studien überfällig, in denen die Risiken und der mögliche Nutzen des Einsatzes von Benzodiazepinen zur Behandlung von Angstsymptomen bei Menschen mit Alkoholabhängigkeit oder mit einem schädlichen Gebrauch von Alkohol systematisch untersucht werden.

Schlussfolgerungen

Anhand der vorliegenden Daten wird deutlich, dass Patienten mit Diagnose einer Alkoholabhängigkeit auch im ambulanten Setting häufig Benzodiazepine verordnet bekommen. Im Vergleich zu Personen ohne Diagnose einer Alkoholsucht haben die Alkoholabhängigen gemessen an definierten Tagesdosen (DDD) insgesamt auch einen höheren BZD-Verbrauch.

In der einschlägigen Literatur wird die Verordnung von Benzodiazepinen für Patienten mit Alkoholabhängigkeit kontrovers diskutiert. Einem potenziell höheren Abhängigkeitsrisiko bzw. einem möglicherweise auch erhöhten Alkoholrückfallrisiko durch eine längerfristige Behandlung mit Benzodiazepinen steht die klinische Notwendigkeit einer konsequenten Behandlung komorbider Angstsymptome oder Schlafstörungen für die Erhaltung einer Abstinenz und zur Verbesserung der Lebensqualität alkoholabhängiger Patienten gegenüber. Im Einzelfall muss für die Therapieentscheidungen aber auch das Interaktionsrisiko von Alkohol und Benzodiazepinen mit einer erhöhten Intoxikationsgefahr berücksichtigt werden.

Die für die Gesamtheit der hier untersuchten Versicherten mit zunehmendem Lebensalter stetig steigenden Verordnungszahlen für Benzodiazepine bzw. für Z-Substanzen sind mit Hinblick auf die bekannten Nebenwirkungen und die damit verbundenen Risiken vor allem im höheren Alter besonders kritisch zu bewerten. Möglicherweise werden in der Versorgungspraxis gerade bei älteren Patienten nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen noch zu wenig berücksichtigt oder einmal initiierte Behandlungen mit Benzodiazepinen im Verlauf zu selten hinterfragt.

Vor der Verordnung von BZDn sollten Zielsymptome, wie Ängste oder Schlafstörungen, eingehend differenzialdiagnostisch bewertet und eine gründliche Suchtanamnese erhoben werden, um die vielschichtigen Probleme einer Alkoholabhängigkeit nicht durch eine unkritische Behandlung mit Benzodiazepinen zu vergrößern. Bis zu einer abschließenden

Risiko-Nutzen-Bewertung durch entsprechende kontrollierte Studien, ist aufgrund der bekannten Risiken, die sich aus der Kombination von Alkohol und Benzodiazepinen ergeben, daher zu einer besonders strengen Indikationsstellung bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit im ambulanten Setting zu raten.

Auszug aus der Roten Liste® Online 2011 zu den Gegenanzeigen für die Verordnungen von Benzodiazepinen:

Benzodiazepine

Gegenanzeigen*

- a Bekannte Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine
- b Medikamenten-, Drogen-, **Alkohol**-abhängigkeit
- c Kinder u. Jugendliche (Ausnahme. Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen, Krampfanfälle, Status epilepticus)
- d Akutes Engwinkelglaukom

* Gegenanzeigen sind Hinweise für Ärztinnen und Ärzte, in welchen Fällen die Verordnung der genannten Mittel unterbleiben sollte

3.2 Zur Versorgung von Demenzerkrankten mit Neuroleptika

Jana Schulze

Demenz und nicht-kognitive Verhaltenssymptome

Weltweit sind 24,3 Millionen Menschen an Demenz erkrankt und hochgerechnet entwickelt sich alle sieben Sekunden ein neuer Fall, konstatierten Ferri und Kollegen 2005 in ihrer Konsensus Studie.

Auch in Deutschland wird über das Thema Demenz und die Versorgung Demenzerkrankter mehr und mehr öffentlich diskutiert, sowohl unter qualitativen wie unter ökonomischen und gesundheitspolitischen Aspekten. Schon die Entwicklung der Anzahl von Menschen mit einer Demenzerkrankung macht diese Diskussion unausweichlich. Für Deutschland geht Bickel (2008) davon aus, dass es bei gleichbleibenden altersspezifischen Prävalenzen zu zusätzlich 35.000 Neuerkrankungen pro Jahr kommt, so dass sich bis zum Jahr 2050 die Anzahl Demenzerkrankter von derzeit ca. 1,1 Millionen auf ca. 2,6 Millionen mehr als verdoppeln kann.

Es muss zwischen verschiedenen Demenzformen unterschieden werden. Als häufigste Form kommt die Alzheimer-Demenz vor, gefolgt von der vaskulären Demenz (Weyerer, 2005). Neben kognitiven Einschränkungen wie zum Beispiel in den Bereichen Gedächtnis, Orientierung, Sprechen und Urteilsvermögen (WHO, 2008) können psychopathologische, also nicht-kognitive Symptome das klinische Bild des Demenzsyndroms prägen. Im englischen Sprachgebrauch werden diese seit der Konsensuskonferenz der International Psychogeriatric Association im Jahr 1996 als „Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia“ (BPSD) bezeichnet (Hersch & Falzgraf, 2007). Zu dieser heterogenen Gruppe von neuropsychiatrischen Symptomen zählen laut Sink et al. (2005) und Ballard et al. (2008a) Aggressivität und Unruhe (häufig als Agitation zusammengefasst), Wahn, Halluzination, „Wandern“, sich wiederholende

Vokalisation, Schlafstörungen und Angst. Klinisch häufig unerkannte depressive Verstimmungen und Apathie werden von Seidl et al. (2007) genannt. Die BPSD treten vermehrt in den schweren Stadien einer Demenzerkrankung auf und variieren in ihrer Dauer, Intensität und Häufigkeit (Savva et al., 2009; Steinberg et al., 2006). Körperliche Probleme wie Obstipation, Harnverhalt und Schmerzen können die BPSD weiter verstärken und bieten daher wichtige Anhaltspunkte in der Diagnostik und Therapie der Verhaltensstörungen. Die Prävalenzangaben zur BPSD bei Demenzerkrankten variieren je nach Methodik in der Literatur stark. So reichen die Angaben von 50% bis 80% der Demenzerkrankten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Anzeichen der BPSD zeigen (Lyketsos et al., 2002; Howard et al., 2001). Majic und Kollegen (2010) sprechen sogar von bis zu 90% der Demenzerkrankten in Pflegeheimen, die die beschriebenen Symptome aufweisen. Margallo-Lana und Kollegen (2001) und Lyketsos und Kollegen (2000) berichten über eine höhere Prävalenz der BPSD in Einrichtungen der professionellen Pflege im Vergleich zu ambulant versorgten Demenzerkrankten.

Die angeführten Prävalenzangaben der BPSD unterstreichen ihren hohen Stellenwert für die Behandlung von Demenzerkrankten. Für die Erkrankten sind sie mit einer deutlichen Beeinträchtigung in den Aktivitäten des täglichen Lebens, einem früheren geistigen Abbau und vermehrtem Stress sowohl für die Erkrankten als auch für die Angehörigen und Pflegekräfte verbunden. Die BPSD stellen daher einen wesentlichen Prädiktor für eine Heimunterbringung dar (Ballard, 2008a; Steele et al., 1990; Stern et al. 1997) und können die kognitiven Symptome sogar dominieren (Wettstein, 2004).

Medikamentöse Maßnahmen: Problem der Neuroleptikaverordnung bei Demenzerkrankten

Die seit den 1950er Jahren eingeführten Neuroleptika, die die Psychiatrie revolutionierten und vielen Schizophreniepatienten ein Leben außerhalb

der Institutionen ermöglichte, werden heute häufig als erstes pharmakologisches Mittel genutzt, um BPSD im Rahmen einer Demenz zu begegnen (Glaeske & Janhsen, 2005; Ballard et al., 2008a). Neuroleptika sind Psychopharmaka, die international auch unter dem Begriff der Antipsychotika geführt werden. Sie werden vornehmlich bei schizophrenen und manifesten Psychosen mit Wahn, Halluzinationen, bei Denk- und Ich-Störungen, deliranten und anderen exogen-psychotischen Syndromen eingesetzt. Bei psychomotorischen Erregungszuständen und dyskinetischen Syndromen wie Tic-Erkrankungen werden sie ebenfalls angewendet (Burgis, 2002). In den vergangenen Jahren hat sich das Indikationsgebiet für Neuroleptika nach Lohse und Müller-Oerlinghausen (2009) jedoch stark ausgeweitet, Neuroleptika finden nun vermehrt auch im geriatrischen Bereich Anwendung. Zugelassen ist hierzulande allerdings bisher ausschließlich Risperidon zur Behandlung der schweren anhaltenden Aggressivität mit Selbst- und Fremdgefährdung bei mäßiger bis schwerer Demenz, wenn alle nicht-pharmakologischen Maßnahmen erschöpft sind.

Neuroleptika werden nach ihrer chemischen Struktur und ihrem Wirkungs-, bzw. Nebenwirkungsspektrum eingeteilt in:

- Typische (klassische) Neuroleptika (Wichtige Vertreter sind zum Beispiel Haloperidol, Fluphenazin, Promethazin und Melperon) und in
- atypische (neuere) Neuroleptika (Wichtige Vertreter sind zum Beispiel Clozapin, Amisulprid, Risperidon und Olanzapin).

Die Atypizität bezieht sich dabei auf das Profil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Bei den älteren typischen Neuroleptika stehen vor allem UAW auf den Bewegungsapparat im Vordergrund, die so genannten extrapyramidalen Störungen (EPS). Bei den atypischen Arzneistoffen sind diese UAW geringer oder fehlen gänzlich, hier kann es substanzabhängig z.B. zu Gewichtszunahmen und Blutbildstörungen kommen (Karow & Lang-Roth, 2008).

Auf der Grundlage von 17 placebo-kontrollierten Studien publizierte die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2005 ein Public Health Advisory zur erhöhten Sterblichkeitsrate bei Demenzerkrankten nach der Einnahme von Neuroleptika. Die Studien zeigten eine 1,6- bis 1,7-fach erhöhte Mortalitätsrate bei Demenzpatienten nach der Einnahme eines atypischen Neuroleptikums im Vergleich zu Placebo. Die Todesfälle wurden verursacht durch Infektionen, besonders Pneumonien, und kardiovaskuläre Ereignisse. Bereits in den Jahren zuvor gab es Warnhinweise für einzelne Wirkstoffe der atypischen Neuroleptika, die bei Demenzpatienten zu einer erhöhten Schlaganfall- und Mortalitätsrate geführt haben (Wooltorton, 2002; FDA, 2003; a-t, 2002). Auch in Deutschland gab es entsprechende Warnungen, beispielsweise durch das Unternehmen Lilly, in Abstimmung mit dem Europäischen Arzneispezialitätenausschuss, der Europäischen Arzneimittelagentur und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Im Jahre 2004 wurde in einem „Rote-Hand-Brief“ veröffentlicht, dass es bei der Verschreibung des Atypikums Olanzapin bei Demenzpatienten zu einem dreifach erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse und einem zweifach erhöhten Mortalitätsrisiko in diesem Zusammenhang kommen könne. Das Pharmaunternehmen Lilly weist darauf hin, dass Olanzapin nicht zur Behandlung von demenzbedingten Psychosen und/oder Verhaltenssymptomatiken zugelassen ist und auch keine Wirkung auf die beschriebenen Symptome zeigt (Lilly, 2004). Die Fachinformation für das Arzneimittel Risperdal® ist im Jahre 2004 ebenso um den Hinweis auf zerebrovaskuläre Risiken bei Demenzerkrankten ergänzt worden (Janssen-Cilag, 2004).

Die Erweiterung des Indikationsspektrums auf den geriatrischen Bereich bekommt durch diese Warnhinweise eine neue Dimension. Die Warnung wird auch vom arznei-telegramm in Deutschland aufgenommen. Unter der Überschrift „Erhöhte Sterblichkeit unter ‚atypischen‘ Neuroleptika bei Demenz“ wird darauf hingewiesen, dass auch die typischen Neuroleptika ein vergleichbares Risiko aufweisen können (a-t, 2005). Im Jahre 2008 erweitern die FDA und die European Medicines Agency (jetzt EMA) ihre

Warnhinweise für atypische Neuroleptika und beziehen sie dann auch auf die typischen (FDA, 2008; EMA, 2008). Grundlage hierfür sind die retrospektiven Kohortenstudien von Gill et al. (2007) und Schneeweiss et al. (2007), die ein vergleichbares, z.T. sogar höheres Mortalitätsrisiko bei Demenzpatienten unter der Einnahme von typischen im Vergleich zu atypischen Neuroleptika feststellten.

Neben den aufgeführten UAW gehen beispielsweise Schneider und Kollegen in ihrer als CATIE-AD (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Alzheimer's Disease) bekannt gewordenen placebo-kontrollierten Studie der Frage der Wirksamkeit der Neuroleptika bei Alzheimer-Erkrankten nach. Die Behandlung psychotischer Symptome, Aggression oder Agitation mit den atypischen Neuroleptika Risperidon, Olanzapin und Quetiapin zeigt danach keinen Gewinn an Wirksamkeit gegenüber Placebo (Schneider et al., 2006). Sink und Kollegen führen in ihrem Review zur Wirksamkeit der Neuroleptika bei BPSD an, dass es bisher noch keine "magic pill" (Sink et al., 2005: S. 607) gebe, die eine zufrieden stellende medikamentöse Behandlung der BPSD im Rahmen einer Demenz verspricht. Die Wirksamkeit zeigt sich in den von Sink und Kollegen mit aufgenommenen Studien im besten Fall moderat, wobei sich ein leicht günstigeres Wirksamkeitsprofil für die atypischen Neuroleptika, besonders für Olanzapin und Risperidon, ergibt. Dieser Nutzen muss jedoch gegenüber den UAW abgewogen werden. Die Wichtigkeit von Untersuchungen der Wirksamkeit nicht-pharmakologischer Behandlungsmethoden wird an dieser Stelle erneut betont (Sink et al., 2005; Schneider et al., 2006). Es existieren zwar zahlreiche solcher Interventionen (siehe hierzu beispielhaft Kastner & Löbach, 2007), in der S3-Leitlinie „Demenzen“ wird jedoch nachdrücklich darauf hingewiesen, dass eine Beurteilung der Wirkung von nicht-medikamentösen Maßnahmen aufgrund einer unzureichenden Studienlage nur begrenzt vorgenommen werden kann – eine Folge der derzeitig noch relativ schlechten Studienlage (DGPPN & DGN, 2009). Dennoch geben die DGPPN & DGN (2009) aufgrund der hohen Relevanz psychosozialer Interventionen in der Versorgung

Demenzkranker Handlungsempfehlungen. Folgende Maßnahmen werden erwähnt: Künstlerische Therapien sowie sensorische Verfahren können sich günstig auf bestimmte Verhaltenssymptomaten der BPSD auswirken und ein Training für Angehörige im Umgang mit BPSD sollte ebenso angeboten werden. Des Weiteren kommt der Überprüfung der aktuellen Medikation besonders bei neu verordneten Mitteln ein hoher Stellenwert zu, wenn sich im Rahmen einer Demenzerkrankung nicht-kognitive Verhaltenssymptome zeigen.

Über die Auswirkungen der Langzeitgabe von Neuroleptika bei Demenzpatienten ist bisher wenig bekannt, wie Ballard und Kollegen bemängeln (Ballard et al., 2008b; Ballard et al., 2009). In ihrer Langzeituntersuchung über mehr als zwölf Monate zur Neuroleptikaverordnung bei Demenzpatienten kommen sie zu der Erkenntnis, dass ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für die Behandlungsgruppe mit Neuroleptika im Vergleich zu Placebo über alle Messzeitpunkte existiert, die Aussagen können jedoch nur für einzelne Wirkstoffe, dazu zählen unter anderem Haloperidol und Risperidon, herangezogen werden. Die Studienergebnisse unterstreichen das Gebot einer stetigen Überprüfung der Medikation mit Neuroleptika und die Notwendigkeit, längere Behandlungsphasen zu vermeiden.

Durch die Verordnung bestimmter Neuroleptika bei Demenzerkrankten können sich die kognitiven Funktionen der Erkrankten verschlechtern (Ballard et al., 2005) und über einen längeren Behandlungszeitraum zu einer verminderten Lebensqualität führen. Es gibt allerdings auch Hinweise darauf, dass die Gabe von Antipsychotika nicht zu einer Verschlechterung des kognitiven Status führt. In einer Kohortenstudie über sechs Monate konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Kognitionsstatus von Alzheimer-Erkrankten unter Antipsychotikagabe im Vergleich zu einer Vergleichspopulation ohne Antipsychotikagabe gezeigt werden (Livingston, 2007). Einschränkend muss allerdings die kurze Laufzeit der Studie in Betracht gezogen werden. Um die Auswirkungen einer Gabe von Neuroleptika auf die Kognition von Demenzerkrankten abschließend

beurteilen zu können, bedarf es weiterer und länger dauernder Untersuchungen. Grundsätzlich sollte die Anwendung psychotroper Arzneimittel mit anticholinergem Wirkung vermieden werden (DGN & DGPPN, 2009), weil der bei Demenzerkrankungen immanente Mangel an Acetylcholin zur Minderung kognitiver Funktion führt und durch Arzneimittel mit einer anticholinergen Wirkung weiter ausgebaut wird.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Kombination einer erhöhten Mortalitätsrate, einer erhöhten Rate an UAW sowie die schwierige Beurteilbarkeit der Wirksamkeit von Neuroleptika – bisher zeigt sich nur eine moderate Wirksamkeit bei bestimmten Wirkstoffen auf einzelne Symptomatikern – ein klinisches Dilemma darstellt. Für die Erkrankten und die sie umgebenden Personen bedeuten BPSD starke Einbußen in der Lebensqualität. Die Evidenzlage der nicht-pharmakologischen Interventionen sollte daher dringend verbessert werden, um die problematische Verordnung von psychotropen Arzneimitteln wie Neuroleptika verringern zu können.

Verordnungsprävalenz der Neuroleptika bei Demenzerkrankten

In einer Studie mit Routinedaten wurde die Verordnung von Neuroleptika bei neuerkrankten (inzidenten) Demenzpatienten im Jahr der Neuerkrankung im Vergleich zu einer gematchten Kontrollpopulation ohne eine Demenzerkrankung untersucht (Schulze, 2011). Es konnte gezeigt werden, wie vergleichsweise hoch die Verordnungsprävalenzen bei den Demenzerkrankten in den Jahren 2005 und 2006 ausfallen, trotz der beschriebenen Gefährdung der Patienten bei der Anwendung der Mittel (zur näheren Beschreibung der Untersuchungspopulation siehe Eisele et al., 2010).

Bemerkenswert ist, dass die inzident Demenzerkrankten ca. sechsmal häufiger als die Kontrollpopulation ein Neuroleptikum erhalten (25% versus 4%). Hierbei steigt mit dem Alter und Zunahme der Schwere der Pflegebedürftigkeit die Verordnungsprävalenz deutlich an. Der Vergleich

zwischen den beiden Populationen zeigt, dass Demenzerkrankte deutlich prädisponiert sind, ein Neuroleptikum zu erhalten (Schulze, 2011). Die Tabelle 3.2.1 fasst die Verordnungsprävalenzen der Demenz- und Kontrollpopulation im Jahr der Neuerkrankung sowie das dazu gehörige Odds Ratio mit dem 95 %-igen Konfidenzintervall zusammen.

Tabelle 3.2.1 Verordnungsprävalenz der Neuroleptika in der Demenz- und Kontrollkohorte im Inzidenzjahr

	Demenzerkrankte	Kontrollen	Odds Ratio (95% CL)
Alter			
65 bis 74	22,6 % (n=128)	2,1 % (n=48)	13,45 (9,50-19,03)
75 bis 84	24,1 % (n=210)	4,3 % (n=151)	7,04 (5,62-8,82)
85 und älter	31,8 % (n=131)	7,2 % (n=117)	6,05 (4,57-8,00)
Geschlecht			
Männlich	22,2 % (n=215)	2,5 % (n=98)	10,99 (8,55-14,13)
Weiblich	28,9 % (n=254)	6,2 % (n=218)	6,14 (5,03-7,50)
Pflegestufe			
Keine Pflegestufe	10,5 % (n=108)	2,6 % (n=167)	4,41 (3,43-5,67)
Pflegestufe I	39,3 % (n=150)	10,5 % (n=59)	5,50 (3,92-7,72)
Pflegestufe II	47,1 % (n=161)	20,6 % (n=67)	3,44 (2,44-4,84)
Pflegestufe III	51,6 % (n=50)	35,4 % (n=23)	1,94 (1,02-3,71)
Gesamt	25,4 % (n=469)	4,3 % (n=316)	7,61 (6,52-8,87)

Die Analysen zeigten, dass Demenzerkrankte ca. 18 % typische und 12 % atypische Neuroleptika verordnet bekamen. Diese Relation steht im Gegensatz zu Patienten gleichen Alters ohne Demenzdiagnose, die nur 3,2 % typische und 1,5 % atypische Neuroleptika erhielten. Ein Demenzpatient erhielten also ca. sechsmal häufiger Neuroleptika jedweder Art als ein Patient ohne Demenzdiagnose. Andere Studien zur Verordnung von Neuroleptika bei Demenzerkrankten zeigen vergleichbare Ergebnisse. Eine auf administrativen Daten einer großen amerikanischen Krankenkasse beruhende Analyse von Neuroleptikaverordnungen bei Demenzer-

kranken, die im häuslichen Umfeld lebt, zeigte Verordnungsprävalenzen von 27 %. Es wurden vor allem atypische Neuroleptika verordnet (Kolanowski et al., 2006). Explizit bei der Erkrankung Demenz bemängeln Guthrie und Kollegen (2010) in ihrer retrospektiven, populationsbezogenen Studie zur Verordnung psychotroper Arzneimittel bei Demenzerkrankten im Vergleich zur allgemeinen älteren Bevölkerung über 65 Jahre eine unzureichende Studienlage zur Verordnung psychotroper Arzneimittel. Im Untersuchungszeitraum erhalten 17,7 % der Demenzerkrankten mindestens eine Verordnung eines Neuroleptikums, im Vergleich dazu nur ein Prozent der allgemeinen Altenbevölkerung über 65 Jahre. Weitere Verordnungsanalysen beziehen sich vor allem auf den Gebrauch von Neuroleptika im Setting „Heim“. Eine repräsentative Stichprobe von Pflegeheimen und Heimbewohnern des „National Nursing Home Surveys“ aus dem Jahr 2004 zeigt Verordnungsprävalenzen von 32 %, wobei die atypischen Neuroleptika Olanzapin und Risperidon die häufigsten Verordnungen ausmachen (Kamble et al., 2009). Rochon und Kollegen (2007) weisen auf die hohe Variationsbreite von 20 % bis 44 % der Verordnungsprävalenzen in Heimen hin und auf die Wichtigkeit, begründende Faktoren für dieses Verordnungsverhalten zu identifizieren.

Trends in der Verordnung von Neuroleptika bei Demenz: Methoden

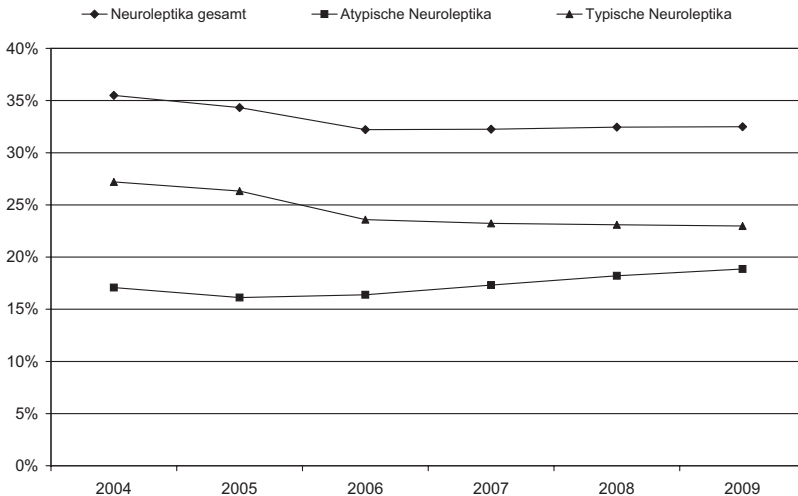
Der vorliegende Beitrag legt seinen Schwerpunkt auf die Behandlung von Demenzerkrankten mit Neuroleptika. Darin werden die Verordnungsprävalenzen für Neuroleptika bei Demenzerkrankten im Zeitraum 2004 bis 2009 mit Blick auf die erwähnten Arzneimittelwarnhinweise analysiert. Die Auswertungen bieten eine differenzierte Betrachtung der Verordnungen nach Alter, Geschlecht, Grad der Pflegebedürftigkeit und der Einteilung der Wirkstoffe in atypische und typische Neuroleptika.

In die Untersuchung wurden Versicherte eingeschlossen, die im jeweiligen Untersuchungsjahr mindestens einen Tag pro Quartal bei der GEK versichert waren, um einerseits eine durchgängige Versichertenzeit sicherzustellen und andererseits Versicherte in die Analysen mit einzu beziehen, die im letzten Quartal des Jahres verstorben sind. Ein weiteres Einschlusskriterium ist ein Mindestalter von 65 Jahren im Untersuchungsjahr sowie die Zuweisung einer Demenzdiagnose aus dem ambulant-ärztlichen Bereich in mindestens drei von vier Quartalen (Eisele et al., 2010). Unter diesen Bedingungen gelten die Versicherten als Prävalenzfall. Zur Identifizierung der Neuroleptikaverordnungen wurden aus dem siebenstelligen ATC-Code die ersten vier Stellen genutzt, um ein Arzneimittel der Wirkstoffklasse der Neuroleptika zuzuordnen (N05A). Eine Sonderstellung erhalten hierbei Promethazin (N05CM), welches als niedrig potentes Neuroleptikum eingeordnet wird und in die Auswertung mit aufgenommen wird, und Lithium (N05AN01), welches nicht eindeutig der Gruppe der Neuroleptika bzw. Psychopharmaka zuzuordnen ist und daher aus der Auswertung ausgeschlossen wird (Lohse et al., 2007).

Auswertungen und Ergebnisse

Die Analysen für den Zeitraum 2004 bis 2009 zeigen einen geringfügigen Rückgang der Verordnungsprävalenz der gesamten Neuroleptika von 35,5% auf 32,2% der demenzerkrankten Versicherten in den Jahren bis 2006. Bis zum Jahr 2009 stagniert das Verordnungsniveau bei ca. 32,5%. Bei den atypischen Neuroleptika ist ab dem Jahre 2005 ein leichter Aufschwung bis zum Jahr 2009 zu erkennen. Der Anteil an demenzerkrankten Versicherten, die mindestens eine Verordnung eines atypischen Neuroleptikums im Jahr 2009 erhalten, liegt bei ca. 18%. Der Anteil der Versicherten mit mindestens einer Verordnung für ein typisches Neuroleptikum fällt seit 2004 von ca. 27% auf ca. 23% im Jahr 2009 ab und nähert sich damit der Prävalenz der atypischen Neuroleptika an (s. Abbildung 3.2.1).

Abbildung 3.2.1 Verordnungsprävalenz der Neuroleptika bei Demenzerkrankten in den Jahren 2004 bis 2009



Betrachtet man die Verordnung der Neuroleptika differenziert nach Alter, Geschlecht und Pflegestufe, so wird deutlich, dass sowohl mit Zunahme des Alters als auch mit zunehmender Schwere der Pflegebedürftigkeit der Anteil an Versicherten mit mindestens einer Verordnung eines Neuroleptikums im Untersuchungsjahr zunimmt.

In den Alterskategorien der 65- bis 74-Jährigen und der mindestens 85 Jahre alten Versicherten kommt es im Verlauf der Jahre 2004 bis 2006 zu einem Rückgang der Verordnungsprävalenz. Nach dem Jahr 2006 lässt sich in beiden Kategorien jedoch wieder eine Zunahme der Prävalenz erkennen. So fällt in der ersten Alterskategorie die Verordnungsprävalenz von 28,3 % im Jahr 2004 auf knapp 25 % im Jahr 2006. Bis zum Jahr 2009 erreicht sie jedoch wieder den Wert von 28 % aus dem Jahr 2004. Auch in der höchsten Alterskategorie kommt es in den ersten drei Untersuchungsjahren zu einem Rückgang der Verordnungsprävalenz von ca. 42 % auf ca. 39%, dieses Verordnungsniveau bleibt bis zum Jahr 2009 erhalten.

Nur in der Alterskategorie der 75- bis 84-Jährigen fällt die Verordnungsprävalenz über den gesamten Untersuchungszeitraum von 36 % im Jahr 2004 auf 31 % im Jahr 2009. Es lässt sich über alle Jahresanalysen hinweg der klare Anstieg der Verordnungsprävalenz der Neuroleptika mit der Zunahme des Alters erkennen.

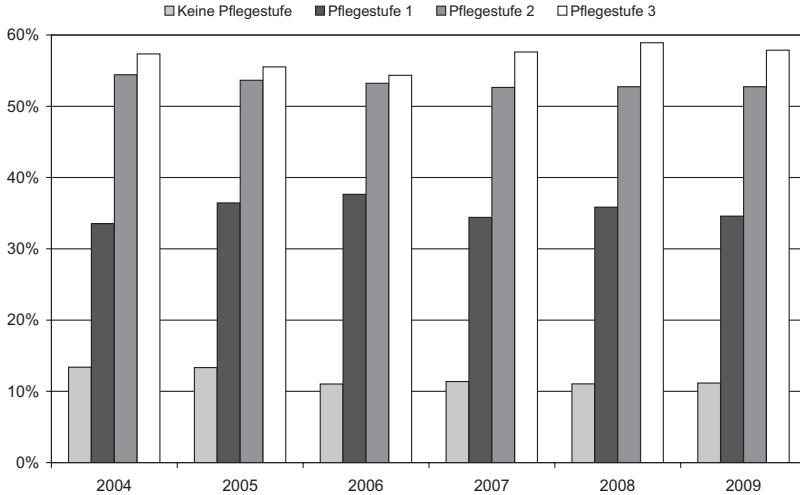
Die geschlechtsspezifische Analyse zeigt, dass zu allen Messzeitpunkten der Anteil an weiblichen demenzerkrankten Versicherten mit mindestens einer Neuroleptikaverordnung um ca. fünf Prozent höher liegt als bei den männlichen Demenzerkrankten. Die Tabelle 3.2.2 fasst die differenzierte Verordnungsanalyse der Neuroleptikaprävalenz bei Demenzerkrankten im Jahresverlauf von 2004 bis 2009 zusammen.

Tabelle 3.2.2 Verordnungsprävalenz der Neuroleptika bei Demenzerkrankten in den Jahren 2004 bis 2009 differenziert nach Alter, Geschlecht und Zuweisung zu einer Pflegestufe

	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Alter in Jahren						
65 bis 74	28,29 %	28,20 %	24,98 %	26,06 %	26,17 %	28,28 %
75 bis 84	36,09 %	34,37 %	32,50 %	31,74 %	31,87 %	31,25 %
85 und älter	41,99 %	40,26 %	38,75 %	39,14 %	39,68 %	38,88 %
Geschlecht						
Männlich	32,40 %	31,22 %	29,41 %	29,07 %	29,82 %	29,80 %
Weiblich	37,96 %	36,96 %	34,69 %	35,14 %	34,92 %	35,02 %
Pflegestufe						
Keine Pflegestufe	13,39 %	13,34 %	11,04 %	11,39 %	11,06 %	11,17 %
Pflegestufe I	33,54 %	36,45 %	37,64 %	34,41 %	35,85 %	34,58 %
Pflegestufe II	54,43 %	53,65 %	53,22 %	52,64 %	52,74 %	52,75 %
Pflegestufe III	57,34 %	55,52 %	54,34 %	57,61 %	58,91 %	57,88 %
Gesamt	35,49 % (n=1.228)	34,33 % (n=1.525)	32,21 % (n=1.666)	32,25 % (n=1.849)	32,45 % (n=2.024)	32,49 % (n=2.613)

Die Schwere der Pflegebedürftigkeit wird anhand der Stufen der Pflegebedürftigkeit im Sinne des SGB XI dargestellt. Es zeigt sich, dass der Anteil an demenzerkrankten Versicherten mit mindestens einer Neuroleptikaverordnung im Untersuchungszeitraum, die keiner Pflegestufe zugeteilt sind, von über 13 % im Jahr 2004 auf ca. 11 % im Jahr 2009 abfällt. Ein klarer Anstieg der Verordnungsprävalenz wird mit einer Zuweisung zu einer Pflegestufe erkennbar. Die Zuweisung zur Pflegestufe I, die Versicherte umfasst, die als "erheblich Pflegebedürftige" (SGB XI § 15 (1) 1.) bezeichnet werden, geht mit bis zu dreifach erhöhten Verordnungsprävalenzen einher. So erhalten beispielsweise 11,17 % der Demenzerkrankten im Jahr 2009 ein Neuroleptikum, ohne einer Pflegestufe zugeordnet zu sein, und ca. 35 % der Erkrankten in der Pflegestufe I. Nach einem Anstieg der Verordnungsprävalenz in der Pflegestufe I in den Jahren 2004 bis 2006 von ca. 34 % auf ca. 38 % bleibt ein Verordnungslevel von 35 % bis 2009 bestehen. Über 50 % der demenzerkrankten Versicherten erhalten in der Pflegestufe II (Versicherte, die als "Schwerpflegebedürftig" beurteilt werden (SGB XI § 15 (1) 2.)) zu allen Messzeitpunkten mindestens eine Verordnung eines Neuroleptikums. Die Betrachtung der Verordnungsprävalenz über die Untersuchungsjahre zeigt einen leichten Rückgang von ca. 54 % im Jahr 2004 auf ca. 53 % im Jahr 2009. Mit der weiteren Zunahme der Schwere der Pflegebedürftigkeit bis zur Pflegestufe III, den "schwerstpflegebedürftigen" Versicherten (SGB XI § 15 (1) 3.), steigt die Verordnungsprävalenz weiter. Auch an dieser Stelle zeigt sich ein leichter Rückgang der Verordnungsprävalenzen zwischen 2004 bis 2006 von 57 % auf 54 % und ein darauf folgender Anstieg auf Werte um 58 %. Die folgende Darstellung veranschaulicht diese Entwicklung.

Abbildung 3.2.2 Anteil prävalent Demenzerkrankter mit mindestens einer Verordnung eines Neuroleptikums differenziert nach der Zuweisung zu einer Pflegestufe in den Jahren 2004 bis 2009



Fazit

Die Verordnungsprävalenz der Neuroleptika bei Demenzerkrankten zeigt sich nach einem leichten Rückgang von ca. 35 % auf ca. 32 % in den Jahren 2004 bis 2006 relativ stabil bei 32 %. Ungefähr jeder dritte Demenzerkrankte erhält somit im Beobachtungszeitraum mindestens eine Verordnung eines Neuroleptikums. Die Warnungen der FDA vor schweren UAW aus den Jahren 2005 für atypische Neuroleptika und 2008 für typische Neuroleptika sowie nationale Warnungen zeigen demnach keine deutlichen Rückgänge in der Verordnungsprävalenz. Die Verordnungen für atypische Neuroleptika, für die die FDA 2005 erstmals Warnhinweise zur Verordnung bei Demenzerkrankten aussprach, steigen paradoxerweise sogar seither an. Die Verschreibungen von typischen Neuroleptika, für die ein ähnliches Risikoprofil im Jahr 2008 ausgesprochen wurde, sinken dagegen insgesamt im Zeitraum von 2004 bis 2009. Die Veränderungen zwischen 2008 und 2009, also unmittelbar nach dem Bekanntwerden von

UAW durch die Einnahme typischer Neuroleptika von Demenzerkrankten, sind mit 23,1 % und 23,0 % marginal.

Es stellt sich die Frage, warum die Warnhinweise eine so geringe Auswirkung auf die Verordnungsprävalenz haben. Beruhen die Verordnungen auf einem fehlenden Wissen um die UAW? Oder ist es eine Art der Hilflosigkeit gegenüber den stark lebensqualitätseinschränkenden BPSD der Demenz? Es gilt für weitere Forschungsvorhaben Faktoren, die eine Verordnung begründen und begünstigen, zu identifizieren.

Die mit dem Alter ansteigende Verordnungsprävalenz von Neuroleptika ist besorgniserregend. In der Alterskategorie der 85-Jährigen und älteren Versicherten bewegt sich die Prävalenz der untersuchten Verordnungen um etwa 40 %. Gerade für diese vulnerablen Gruppen müssen Alternativen zu einer pharmakologischen Therapie entwickelt werden. Es ist zu bedenken, dass der Demenzerkrankte mit zunehmender Schwere seiner Erkrankung seine Mündigkeit verliert und damit den Therapieentscheidungen seines Betreuers und/oder Arztes sowie der Pflegekräfte „ausgeliefert“ ist. Es gilt daher, sichere Methoden der Behandlung der Verhaltenssymptomatik bei Demenzerkrankten zu entwickeln. Eine vergleichbare Entwicklung unterstreicht diese Forderung: Betrachtet man die Neuroleptikaverordnungen in den einzelnen Pflegestufen, so nimmt der Anteil an Versicherten, die mindestens eine Verordnung erhalten, mit Zunahme der Pflegebedürftigkeit über alle Untersuchungsjahre hinweg stark zu. Anzumerken ist, dass der Anteil an demenzerkrankten Versicherten, die eine Neuroleptikaverordnung im Untersuchungsjahr erhalten und keine Pflegestufe zugewiesen bekommen von ca. 13 % auf ca. 11 % fällt. Nach einem Rückgang der Verordnungsprävalenz in der Pflegestufe III in den Jahren 2004 bis 2006 von 57 % auf 54 %, liegt die Prävalenz der untersuchten Verordnungen in den Folgejahren bei knapp 60 %. Bei der hohen Anzahl an dementen Leistungsversicherten in den Pflegestufen, besonders der Pflegestufe III, ist zu bedenken, dass diese schwerstpflegebedürftigen Versicherten aufgrund ihrer Morbiditätsstruktur ein erhöhtes Risiko für UAW haben.

Zusammenfassend muss gesagt werden, dass einer ohnehin stark morbiditätsbelasteten Patientengruppe Arzneimittel verordnet werden, die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen, deren Wirksamkeit zum Teil nicht belegt ist oder nur moderat ausfällt, deren Folgen auf die Kognition nicht gänzlich geklärt sind und deren Auswirkungen bei einer Langzeitgabe nicht hinlänglich bekannt sind; viele dieser Mittel werden also „off-label“ (außerhalb der zugelassenen Indikation) eingesetzt. Umso wichtiger ist es, Demenzerkrankte erst dann mit Neuroleptika zu behandeln wenn alle nicht-medikamentösen Maßnahmen nicht ausreichend wirken. Die Behandlung sollte dann nur über einen kurzen Zeitraum, in geringen Dosen und unbedingt unter stetiger Wirksamkeits- und Verträglichkeitskontrolle erfolgen.

Als Alternative zur pharmakologischen Therapie haben Fossey und Kollegen den Einfluss einer gesteigerten psychosozialen Betreuung auf die Verordnungsprävalenz bei Demenzerkrankten in Heimen untersucht (2006). In ihrer cluster-randomisierten Studie konnten sie zeigen, dass nach zwölf Monaten Betreuung eine Reduktion der Verordnungen in der Interventionsgruppe um fast 20 % erzielt werden konnte. Dieses Ergebnis sollte eine Diskussion darüber anstoßen, welche Qualifikationen die an der Versorgung von Demenzerkrankten Beteiligten aufweisen sollten, um eine effiziente, effektive, altersgerechte und verträgliche Versorgung zu ermöglichen, genauso aber auch darüber, welche Hilfestellung die im System Tätigen benötigen, um den Anforderungen nach einem würdevollen Altern auch mit Demenz gerecht werden zu können.

3.3 „Antibabypille“

Stanislava Dicheva

Einführung

Im Jahr 2010 feierte die hormonelle Kontrazeption ein rundes Jubiläum: Sie wurde 50 Jahre alt. 1960 kam in den USA Enovid® als erste „Antibabypille“ auf den Markt. Ein Jahr später begann Schering AG den Vertrieb von Anovlar® zunächst in Australien, dann auch in Deutschland und läutete damit eine neue Ära der hormonellen Verhütung ein (Bayer, 2011).

Auch in der DDR wurde die Antibabypille in den 60er Jahren unter dem Namen Ovosiston® produziert und ab 1965 kostenlos verteilt. Mit der hormonellen Kontrazeption kam aber auch eine starke gesellschaftliche Debatte auf. So veröffentlichte der Vatikan 1968 die siebte Enzyklika des Papstes Paul VI. mit dem Titel „Humanae Vitae“ und lehnte darin jegliche Art der direkten Verhütung ab. In den USA bedurfte es eines Urteils vom Obersten Gerichtshof, damit unverheiratete Paare das Recht auf hormonelle Kontrazeption erhielten. In der Anfangszeit war die Antibabypille in Deutschland ebenfalls stark umstritten und kollidierte mit den damaligen androzentrischen Moralvorstellungen: Frauen konnten nun Geschlechtsverkehr haben, ohne Angst vor einer Schwangerschaft haben zu müssen, und Männer fürchteten um die Treue ihrer Frauen oder Freundinnen. Schering führte die erste Antibabypille daher als „Mittel zur Behebung von Menstruationsstörungen“ ein. Sie wurde zunächst nur verheirateten Frauen verschrieben. Trotz dieser „Anfangsbarrieren“ schaffte die Antibabypille v.a. in den 70er Jahren den Durchbruch und erfuhr eine immense Verbreitung. Gleichzeitig wurde weitergeforscht, es kamen immer mehr Präparate auf den Markt: die Minipille oder auch niedrig dosierte Mikropillen. Es wurden auch neue Applikationsformen wie Pflaster oder Vaginalringe entwickelt. Mittlerweile steht auch die Möglichkeit zur hormonellen

Notfallkontrazeption zur Verfügung. Heute ist die hormonelle Verhütung für Frauen neben dem Kondom die in Deutschland am häufigsten angewendete Methode (DGGG, 2008).

Die Basis der hormonellen Kontrazeption sind die natürlichen Regulationsmechanismen des weiblichen Hormonhaushalts. Durch die exogene Zufuhr von Östrogenen und/oder Gestagenen wird die so genannte negative Rückkopplung aktiviert, so dass die Follikelreifung und die Ovulation gehemmt werden.

Die physiologischen Hormone Progesteron und Estradiol sind allerdings nicht geeignet zur peroralen Gabe. Zur oralen Applikation stehen die Estradiol-Derivate Ethinylestradiol und Mestranol zur Verfügung. Diese sind stoffwechselstabiler und haben die gleiche Wirkung im Körper wie Estradiol. Bis vor kurzem enthielten praktisch alle Ovulationshemmer Ethinylestradiol als Östrogenkomponente. Seit 2009 vertreibt die Firma Bayer Schering AG die erste Antibabypille mit dem Östrogen Estradiolvalerat (Qlaira[®]). Dieses Präparat wurde in den Medien als „erste Antibabypille mit natürlichen Hormonen“ und sogar als „erste Pille komplett ohne Chemie“ und „Alternative zur hormonellen Verhütung“ gefeiert. Keine der drei Zulassungsstudien für Qlaira[®] wurde jedoch vollständig veröffentlicht, so dass die Zuverlässigkeit der Zykluskontrolle und der verhütenden Wirkung nicht abschließend beurteilt werden kann (Bayer, 2009; a-t ,2009).

Anders als bei der Östrogenkomponente ist die Palette der oral wirksamen Gestagene sehr breit. Die Wirkungen der synthetischen Gestagene unterscheiden sich leicht von den Wirkungen des physiologischen Progesterons. Neben der Wirkung als Gestagen können diese beispielsweise auch cortisonähnlich wirken oder die Wirkung der männlichen Hormone imitieren. Um mögliche unerwünschte Wirkungen (UAW) zu reduzieren und die Verträglichkeit zu erhöhen, wurden in den letzten 50 Jahren immer mehr neue Gestagene synthetisiert und eingesetzt.

Risiken und unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Da hormonelle Kontrazeptiva vorwiegend nicht zur Heilung von Erkrankungen, sondern zur Beeinflussung physiologischer Prozesse bei gesunden Frauen angewendet werden, gilt dem Risiko-Nutzen-Profil dieser Mittel besondere Aufmerksamkeit. Während der Östrogenanteil unerwünschte Wirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Gewichtszunahme (v.a. durch Wassereinlagerungen), depressive Verstimmungen und Zwischenblutungen auslösen kann, führt das Gestagen zu Appetitsteigerung, Müdigkeit, Libidoverlust und Akne. Bei Verhütung mit hormonellen Kontrazeptiva wurden auch schwere UAW wie Thrombosen in den Beinvenen, Lungenembolien, Herz-Kreislaufkrankungen, Krebserkrankungen und Gewebewucherungen in der Leber beobachtet.

Der mögliche Einfluss der „Pille“ auf das Risiko, an Krebs zu erkranken, wird seit Jahren immer wieder sehr kontrovers diskutiert. Schon in den 90er Jahren wurde über ein erhöhtes Risiko für Brustkrebserkrankungen im Zusammenhang mit der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva spekuliert, sowohl während der Einnahme als auch noch zehn Jahre danach. Dieses schien v.a. dann sehr hoch, wenn die erste Einnahme in einem Alter unter 25 Jahren erfolgte, dann jahrelang fortgesetzt wurde und die letzte Einnahme mit über 35 erfolgte. 2009 stufte die International Agency for Research on Cancer (IARC) bei der WHO synthetische Gestagene als potentiell karzinogen für Frauen ein, v.a. in Hinblick auf Brustkrebserkrankungen (Smith et al., 2003; a-t, 1992).

Eine von der WHO in Auftrag gegebene systematische Übersicht der Studiendaten zeigte im Vergleich zur Nichteinnahme einen geringfügigen Risikoanstieg bei einer Einnahmedauer von weniger als fünf Jahren und eine Risikoverdopplung bei Einnahme über einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken (Mueck et al., 2010).

Gleichzeitig zeigten neuere Studiendaten mögliche protektive Effekte der Gestagenkomponente, die bei langjähriger Anwendung vor gutartigen Brustkrebskrankungen, Eierstock- und Gebärmutter schleimhautkrebs schützte. Diese ließen sich unabhängig von Östrogenmenge, Dosis und Typ der Gestagenkomponente ableiten (Sitruk-Ware et al., 2010).

Noch vielfältiger wird das Bild, wenn die venösen thromboembolischen Ereignisse (VTE) betrachtet werden. Das Risiko für VTE ist bei Einnahme hormoneller Kontrazeptiva im Vergleich zur Nichteinnahme erhöht. Die Prävalenz der VTE bei Nichtanwenderinnen im Alter von 15 bis 44 Jahren beträgt fünf bis zehn VTE pro 100.000 Frauen und Jahr. Die Risikoerhöhung nach Einnahme der „Pille“ ist vom Präparatetyp abhängig. Mit steigender Östrogendosis steigt auch das Risiko. Zusätzlich ergeben sich verschiedene Risikoprofile für die verschiedenen synthetischen Gestagene. Während für die Gestagene der 2. Generation (Levonorgestrel) eine Inzidenz von 20 VTE pro 100.000 Frauenjahre geschätzt wird, ergibt sich für die Gestagene der 3. Generation (Desogestrel und Gestoden) ein doppelt so großes Risiko mit 30 bis 40 VTE pro 100.000 Frauenjahre (EMA, 2009; Jick et al., 2000). Wie die Thrombogenität der neuartigen Gestagene wie Dienogest, Drospirenon, Norgestimat einzuschätzen ist, war jahrelang unklar. Vom Hersteller finanzierte Studien suggerierten ein Risiko vergleichbar mit dem der 2. Generation (Dinger et al., 2007, Seeger et al., 2007). 2009 brachten eine Studie aus Dänemark (Lidegaard et al., 2009) und eine aus den Niederlanden (Van Hylckama et al., 2009) den Befund zumindest für Drospirenon: das Risiko für VTE entspricht dem der 3. Generation und ist somit um das 1,7-fache höher als bei Levonorgestrel. Daraufhin veranlasste die Pharmakovigilanzgruppe der Europäischen Arzneimittelagentur EMA die Änderung der bisherigen Angaben in der Fachinformation drospirenonhaltiger Präparate. Diese hatten nämlich darauf hingewiesen, dass die Inzidenz venöser Thromboembolien mit der unter levonorgestrelhaltigen Produkten vergleichbar sei (a-t, 2010). Im April 2011 erschienen zwei weitere Fall-Kontroll-Studien, in denen Abrechnungsdaten von britischen und amerikanischen Versicherten analy-

siert wurden (Dunn et al., 2011; Jick et al., 2011; Parkin et al., 2011). Die Ergebnisse dieser Analysen betonen für drospirenonhaltige Präparate ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko für VTE im Vergleich zu „Pillen“ mit Levonorgestrel. Für Norgestimat, dessen aktive Metaboliten in den Eigenschaften Desogestrel gleichen, wird dasselbe Risiko angenommen, bei Dienogest fehlen ausreichende Daten zur abschließenden Bewertung.

Verfügbare Präparate und Empfehlungen

Zur hormonellen Kontrazeption sind Kombinationspräparate mit Östrogen- und Gestagenkomponente oder reine Gestagenpräparate („Minipille“, Cerazette®) verfügbar. Die Applikation von reinem Östrogen ist nicht möglich, da dadurch die Ovulationshemmung nicht sichergestellt werden kann. Momentan (Lauer Taxe: Stichtag 01.05.2011) sind insgesamt 75 verschiedene orale Verhütungsmittel auf dem deutschen Markt verfügbar.

Die Einnahme der oralen Kontrazeptiva beginnt am ersten Tag der Regel. Pro Tag wird je eine Tablette eingenommen. Nach i.d.R. 21 Tabletten erfolgt eine siebentägige Einnahmepause, in der die monatliche Blutung einsetzt. Für eine Langzeitkontrazeption (Einnahme ohne Pause), die in anderen Ländern (z.B. Schweden, Norwegen) üblich ist, ist keines der in Deutschland verfügbaren Produkte zugelassen. Eine solche Anwendung, die theoretisch nur mit Einphasenpräparaten möglich wäre, ist dementsprechend ein Off-Label-Use. Dieser Einnahmemodus wird allerdings bei Kopfschmerzen in der einnahmefreien Zeit, Dysmenorrhoe, Hypermenorrhoe und schwerem prämenstruellen Syndrom (PMS) empfohlen.

Bei den Kombinationspräparaten, die i.d.R. 21 oder 22 Tabletten enthalten, unterscheidet man nach der Verteilung der Östrogen- und Gestagenkomponente Einphasenpräparate, abgestufte Einphasenpräparate (Zweistufenpräparate) und Zweiphasen- oder Sequentialpräparate (Dreistufenpillen). Die Leitlinie „Empfängnisverhütung“ der Deutschen Gesellschaft

für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfiehlt als Mittel der ersten Wahl Einphasenpräparate. Als vorteilhaft werden die hohe kontrazeptive Sicherheit und die gute Zykluskontrolle angesehen. Anwenderinnen profitieren auch von zahlreichen so genannten nicht kontrazeptiven Benefits: Zyklusregulierung, Besserung der Akneproblematik, Abnahme der Dysmenorrhoe und somit der Blutungsstärke und -dauer (DGGG, 2008).

- Einphasenpräparate mit wenig Östrogen und einem Standardgestagen

Orale Kontrazeptiva mit einer gering dosierten Östrogenkomponente eignen sich besonders gut als Verhütungsmittel. Mit der Erhöhung der Östrogendosis steigert sich nämlich das Risiko für unerwünschte Wirkungen (v.a. Thrombosen). Als Standardgestagen gilt die Substanz Levonorgestrel (z.B. in Miranova[®], Leios[®], Monostep[®]), deren Nebenwirkungscharakteristika gut erforscht sind und die ein positives Risiko-Nutzen-Profil aufweist. Durch gute Studienlage zeichnen sich auch die Wirkstoffe Chlormadinon (z.B. in Belara[®], Enriqa[®]), Lynestrenol (z.B. in Ovoresta M[®]) und Norethisteron (z.B. in Eve[®], Conceplan M[®]) aus. Einphasenkontrazeptiva mit Chlormadinonacetat sind v.a. dann geeignet, wenn eine antiandrogene Wirkung bei Akne, Hirsutismus etc. erwünscht ist.

- Einphasenpräparate mit mehr Östrogen und einem Standardgestagen

In dieser Kategorie ist momentan ein einziges Präparat auf dem Markt: Gravistat[®] 125 fem von Jenapharm. Dieses enthält 0,125 mg Levonorgestrel und 0,05 mg Ethinylestradiol, also eine relativ hochdosierte Östrogenkomponente. Da mit der Östrogenmenge auch das thromboembolische Risiko ansteigt, sollte dieses Arzneimittel nur von Frauen angewendet werden, bei denen mit niedriger dosierten Einphasenpräparaten keine ausreichende Zykluskontrolle erzielt werden konnte. Weiterhin empfiehlt sich Gravistat[®] 125 fem, wenn Medikamente (z.B. gegen Epilepsie oder

Tuberkulose) eingenommen werden, die den Östrogenabbau im Körper beschleunigen.

- Einphasenpräparate mit wenig Östrogen und einem neuartigen Gestagen

Bei den neueren Gestagenen wie Desogestrel (z.B. in Desmin[®], Lamuna[®], Lovelle[®]), Drospirenon (z.B. in Petibelle[®], Yasmin[®], Yasminelle[®], YAZ[®]) und Gestoden (z.B. in Femovan[®], Minulet[®]) ist das Risiko-Nutzen-Profil infolge der schlechten Datenlage nicht abschließend bewertbar. Im Sommer 2009 geriet v.a. das drospirenonhaltige Produkt Yasmin[®] (Hersteller Bayer) in die öffentliche Diskussion, da vermehrt Meldungen über Todesfälle im Zusammenhang mit der Einnahme dieses Mittels vorlagen. Von der Anwendung der Präparate mit diesen Gestagenkomponenten ist auf Grund der vorliegenden Daten u.E. abzuraten.

- Zweistufenpräparate

In den Zweistufenpräparaten ist die Östrogenkomponente relativ hoch dosiert. Wenn sie ein Standardgestagen (z.B. in Neo Eunomin[®]) enthalten, gelten die gleichen Anwendungsempfehlungen wie bei den hoch dosierten Einphasenpräparaten. Bei neuartigen Gestagenen wie Desogestrel (Biviol[®]) ist das thromboembolische Risiko noch nicht abschließend zu bewerten.

- Dreistufenpräparate

Diese Produkte sollen den physiologischen weiblichen Zyklus besonders gut imitieren. Ihre kontrazeptive Zuverlässigkeit ist aber möglicherweise geringer als die der Einphasenpräparate. Da hier die Ovulationshemmung v.a. durch die Östrogenkomponente erfolgt, sind diese i.d.R. höher dosiert. Für die Gestagenkomponente gelten die Ausführungen zu den Einphasenprodukten (mit Levonorgestrel: z.B. in Trigoa[®] oder Novastep[®], mit Desogestrel: z.B. in Novial[®]).

- Vierstufenpräparate

Qlaira® wird als Vierstufenpräparat klassifiziert. Dabei beginnt die Einnahme mit zwei Östrogen-Tabletten, die darauf folgenden 21 Tabletten enthalten eine höhere konstante Menge Östrogen und eine steigende Gestagen-dosis. Der Zyklus endet mit zwei östrogenhaltigen und zwei wirkstoff-freien Tabletten.

- Minipille

Die so genannte Minipille ist ein rein gestagenhaltiges Kontrazeptivum. Sie wird ohne die übliche Einnahmepause eingenommen. In der Regel setzt die Monatsblutung zum gewohnten Zeitpunkt ein. Bei manchen Anwenderinnen kann sie aber auch mehrmals hintereinander ausfallen. Die Einnahme sollte unbedingt zur gleichen Uhrzeit erfolgen, so dass das Einnahmeintervall zwischen zwei Tabletten nicht mehr als 24 Stunden beträgt. Deswegen ist die Minipille nur dann eine empfehlenswerte Verhütungsmethode, wenn die zuverlässige Einnahme sichergestellt ist. Momentan sind in Deutschland zwei Präparate auf dem Markt: 28 mini® mit Levonorgestrel und Cerazette® mit Desogestrel. Die verhütende Wirkung der Minipille besteht in der Viskositätserhöhung des Zervixschleims, so dass der Spermienaufstieg erschwert wird. Eine Ovulationshemmung erfolgt mit dem reinen Gestagenpräparat bei nur 30% der Anwenderinnen. Die Minipille wird für Frauen empfohlen, bei denen Östrogene kontraindiziert sind und darf auch während der Stillzeit (erst sechs Wochen nach der Geburt) eingenommen werden. Während der Stillzeit werden hormonale Kontrazeptiva zwar nicht als empfängnisverhütende Methode der ersten Wahl empfohlen, aber die Minipille kann als nächstfolgende kontrazeptive Methode der Wahl in Betracht gezogen werden. Gestagene scheinen keine schädlichen Wirkungen auf Wachstum und Entwicklung des gestillten Kindes zu haben und die Qualität oder Quantität der Muttermilch nicht zu beeinflussen, obwohl geringe Mengen des Wirkstoffes mit der Milch ausgeschieden werden (Fachinfo Cerazette®).

- Spezialfall Antiandrogene

Eine besondere „Pillen“-Gruppe stellen Arzneimittel mit dem antiandrogen wirksamen Gestagen Cyproteronacetat dar. Die neun momentan verfügbaren Produkte (u.a. Attempta[®], Diane[®] 35, Bella[®], Juliette[®]) sind allesamt Einphasenpräparate (Östrogenkomponente Ethinylestradiol), die zwar empfängnisverhütend wirken, aber dafür nicht zugelassen sind. Diese Medikamente tragen die Indikation „Androgenisierungserscheinungen bei der Frau“. Darunter versteht man ausgeprägte Akneformen mit Entzündungen und Knotenbildung, vermehrte Körperbehaarung und Haarausfall, der durch zu hohe Testosteronspiegel bedingt ist.

- Intrauterinpressar

Ein weiteres Verhütungsmittel ist das Intrauterinpressar (auch Spirale genannt) mit Hormonabgabe (Mirena[®]). Es handelt sich um einen Polyethylenkörper, der von der Ärztin oder dem Arzt in die Gebärmutter eingeführt wird und dort bis zu fünf Jahren verbleiben kann. Die kontrazeptive Wirkung beruht auf einer kontinuierlichen Freisetzung des Gestagens Levonorgestrel sowie auf einer zusätzlichen mechanischen Barriere. Diese Art der Verhütung eignet sich vor allem für Frauen, die bereits geboren haben und deren Familienplanung abgeschlossen ist. Sie ist eine Alternative, wenn orale Kontrazeptiva nicht eingenommen werden können, z.B. für stark übergewichtige Frauen, bei denen die „Pillen“ keine zuverlässige Wirksamkeit aufweisen.

- Andere Verhütungsprodukte

Neuartige Darreichungsformen bei den hormonellen Kontrazeptiva stellen das Verhütungspflaster (Evra[®] mit Norelgestromin und Ethinylestradiol, seit 2002) und der Verhütungsring (Nuvaring[®] mit Etonogestrel und Ethinylestradiol, seit 2006) dar. Das Pflaster wird alle 7 Tage gewechselt, der Ring verbleibt 21 Tage in der Scheide. Die kontrazeptive Wirkung beruht wie bei den oralen Kontrazeptiva auf Ovulationshemmung und Visko-

sitätserhöhung des Zervikalschleimes. Vorteilhaft ist dabei das erniedrigte Risiko für Anwendungsfehler (vergessene oder verspätete Einnahme). Nachteilig sind auf jeden Fall die erhöhten Tagestherapiekosten und das unklare Nebenwirkungs- und Risikoprofil der neuartigen Gestagenkomponente.

Eine Langzeitkontrazeption ist auch mit einem Implantat mit Etonogestrel (Implanon[®] NTX) möglich, welches unter die Haut eingesetzt wird und bis zu drei Jahren dort verbleiben kann.

Das Vorgängermodell Implanon[®] war durch schlechte Verträglichkeit (Hautreizungen, Narben beim Entfernen) aufgefallen. Es liegen auch Berichte über mangelnde Wiederauffindbarkeit beim Entfernen und über eine erhöhte Rate ungewollter Schwangerschaften vor. Seit September 2010 ist Implanon[®] NTX als Nachfolger auf dem Markt und soll neben dem verbesserten Applikator auch besser beim Röntgen oder bei CT-Untersuchungen entdeckt werden können (BfArM, 2008; MHRA, 2010). Neben diesem Mittel ist auch die so genannte Drei-Monats-Spritze (Depo-Clinovir[®], Sayana[®] u.a.) im Handel, die für Frauen empfohlen wird, die eine zuverlässige tägliche Einnahme nicht umsetzen können.

Bei den neuartigen Applikationsformen zur hormonellen Kontrazeption (Vaginalring, Pflaster) sind die Risiken derzeit noch ungenügend erforscht. Es liegen kaum Daten vor, die Rückschlüsse auf ein begründetes Risiko-Nutzen-Verhältnis erlauben. Es fehlen auch direkte Vergleiche mit den oralen Kontrazeptiva. Bei dem Verhütungspflaster Evra[®] wird ein erhöhtes Risiko für Thrombosen vermutet, da die Gestagenkomponente Norelgestromin ein Metabolit des neuartigen Gestagens Norgestimat ist. Vor allem bei der in den USA vertriebenen Variante lagen die gemessenen Östrogenspiegel etwa 60 % höher als bei der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums mit 35 µg Ethinylestradiol (FDA, 2008). Das europäische Pflaster enthält zwar weniger Ethinylestradiol (600 µg vs. 750 µg in den USA), die Freisetzungsrate ist aber für beide mit 20 µg/24 Stunden iden-

tisch. Der Vaginalring (Nuvaring[®]) enthält Etonogestrel als Gestagenkomponente, die Wirkform von Desogestrel. Entsprechend ist hier ein Risiko für VTE wie das der 2. Generation von Gestagenen zu vermuten. In wie fern hier mit erhöhten Östrogenblutspiegeln zu rechnen ist, ist noch unklar.

- Notfallverhütung

Zur Notfallkontrazeption, z.B. nach ungeschütztem Verkehr, Vergessen der Pille oder Reißen des Präservativs, wird eine einmalige hohe Dosis Gestagen verabreicht, die den Eisprung und eventuelle Einnistung der befruchteten Eizelle verhindern soll. Momentan stehen drei so genannte "Pillen danach" zur Verfügung: Pidana[®] (seit 02/11 auf dem Markt) und Levogyron[®] (insgesamt 1,5mg Levonorgestrel als ein oder zwei Tabletten, Einnahme nach bis zu 72 Stunden möglich), Ellaone[®] (30mg Ulipristalacetat, Einnahme nach bis zu 120 Stunden möglich). Das bis Februar 2011 vertriebene Präparat Unofem[®] ist nicht mehr verfügbar. Die einmalige Einnahme sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen, damit die Chancen für die gewünschte Wirkung am höchsten sind.

Rechtlicher Hintergrund

Nach §24a SGB V haben Versicherte Anspruch auf ärztliche Beratung über Fragen der Empfängnisregelung. Dazu gehören die erforderlichen Untersuchungen und die Verordnung von empfängnisregelnden Mitteln. Bis zur Vollendung des 20. Lebensjahres dürfen solche Präparate zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer Verordnung von hormonellen Kontrazeptiva auf „Kassenrezept“, wenn diese für Zusatzindikationen wie Behandlung von Akne, Hirsutismus (vermehrte Körperbehaarung bei Frauen), Hypermenorrhoe (sehr starke Regelblutung) zugelassen sind.

Für die Altersuntergrenze einer Pillenverordnung bestehen keine gesetzlichen Bestimmungen. Die Verordnung hormoneller Kontrazeptiva für unter 14-Jährige liegt im „Grauzonenbereich“. Die Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht beim Deutschen Anwaltverein empfiehlt bei Verordnung für unter 14-jährige Mädchen, die Einverständniserklärung wenigstens eines Elternteils einzuholen. Sollte dies von der jungen Frau abgelehnt werden, müssen sich die verordnenden Ärztinnen und Ärzte von der Handlungsfähigkeit der Jugendlichen überzeugen. Der Schutz der Gesundheit der Jugendlichen ist das höhere Rechtsgut und der Aufklärungspflicht der Erziehungsberechtigten übergeordnet. Die Interessenabwägung sollte unbedingt in Anwesenheit eines Zeugen erfolgen und dokumentiert werden, damit den Ärztinnen und Ärzten nicht der Vorwurf gemacht werden kann, er leiste vorsätzliche Beihilfe zum strafbaren Sexualverkehr mit Kindern (§ 176 StGB) oder fördere sexuelle Handlungen Minderjähriger (§ 180 Abs. 1 StGB), (AG Medizinrecht, 2003).

Welche Präparate werden in Deutschland am häufigsten eingesetzt?

Tabelle 3.3.1 listet die absatzstärksten Produkte zur hormonellen Verhütung in Deutschland im Jahr 2010 auf (IMS, 2011). An erster Stelle steht Valette® mit einem Gesamtjahresabsatz von ca. 3 Mio. Packungen. Unter den ersten 20 Präparaten enthält die Hälfte der Mittel neuartige Gestagene (Lamuna®, Nuvaring®, Yasmin®/Yasminelle®) mit ungünstigem Risiko-Nutzen-Verhältnis v.a. für VTE. Die IMS-Daten werden auf der Basis der Apothekeneinkäufe bundesweit ermittelt und erlauben auch Rückschlüsse auf Privatrezept-Verordnungen. Somit spiegelt diese Übersichtsweite Verordnungstendenzen wieder. Auf Grund der momentan vorliegenden Daten sind solche Verordnungstrends bei einem Patientenkollektiv, das vorwiegend aus gesunden Frauen besteht, besorgniserregend und sprechen nicht für ein rationales, evidenzbasiertes Ordnungsverhalten. Jede Arzneimittelverordnung hat sich an den verfügbaren Informationen für Nutzen und Risiken zu orientieren. Und wenn neue Pillenpräparate, die

Frauen ja bekanntlich nicht zur Behandlung einer Krankheit einnehmen, sondern im Zusammenhang mit einer zuverlässigen Schwangerschaftsverhütung, nicht besser wirken als ältere Pillenpräparate, möglicherweise aber ein ungünstigeres Risikoprofil aufweisen, sind solche Produkte wenig geeignet. Ärztinnen und Ärzte sollten nicht den Werbeaktionen und dem „Marketinggeklingel“ pharmazeutischer Unternehmer folgen – allen voran die Bayer AG, sondern der Frau gut verträgliche und bewährte Mittel ohne neue Risiken anbieten. Die BARMER GEK wird sich als „Frauen-Kasse“ für eine solche Verordnungspraxis stark machen.

Tabelle 3.3.1 Top 20 Präparate nach Packungsabsatz 2010

Präparatekurzname	Wirkstoffe	Typ	Gesamtabsatz 2010 (Anzahl Packungen)
Valette ⁺²	Ethinylestradiol, Dienogest	Einphasenpille	2.930.600
Lamuna ⁺²	Ethinylestradiol, Desogestrel	Einphasenpille	1.589.700
Nuvaring ⁺³	Ethinylestradiol, Etonogestrel	Verhütungsring	1.249.000
Minisiston/ -fem ⁺¹	Ethinylestradiol, Levonorgestrel	Einphasenpille	1.194.300
Cerazette ⁺³	Desogestrel	Minipille	1.153.900
Yasmin/Yasminelle ^{+*2}	Ethinylestradiol, Drospirenon	Einphasenpille	1.118.100
Microgynon ⁺¹	Ethinylestradiol, Levonorgestrel	Einphasenpille	1.053.000
Belara ⁺¹	Ethinylestradiol, Chlormadinonacetat	Einphasenpille	873.300
Leona ¹	Ethinylestradiol, Levonorgestrel	Einphasenpille	735.100
Aida ²	Ethinylestradiol, Drospirenon	Einphasenpille	704.200
Depo-Clinovir ⁺	Medroxyprogesteron	Depotspritze	508.100
Bellissima ¹	Ethinylestradiol, Chlormadinonacetat	Einphasenpille	503.900
Leios ¹	Ethinylestradiol, Levonorgestrel	Einphasenpille	465.400
Monostep ¹	Ethinylestradiol, Levonorgestrel	Einphasenpille	450.700
Cilest ⁺²	Ethinylestradiol, Norgestim	Einphasenpille	421.900
Desmin ⁺²	Ethinylestradiol, Desogestrel	Einphasenpille	407.200
Femigoa ⁺¹	Ethinylestradiol, Levonorgestrel	Einphasenpille	404.100
Trigoa ⁺⁴	Ethinylestradiol, Levonorgestrel	Einphasenpille	363.000
Petibelle ²	Ethinylestradiol, Drospirenon	Einphasenpille	355.800
Unofem	Levonorgestrel	Notfallkontra-zeptivum, sog. „Pille danach“	353.500

*Aggregation nach WIdO-Kurzname für folgende Präparate: Lamuna[®] 20 und Lamuna[®] 30, Minisiston[®] und Minisiston[®] 20 fem, Yasmin[®] und Yasminelle[®], Desmin[®] 20 und Desmin[®] 30

⁺ Reimporte verfügbar und mitberücksichtigt

¹ Einphasenpräparat mit wenig Östrogen und einem Standardgestagen

² Einphasenpräparat mit wenig Östrogen und neuartigem Gestagen

³ enthält neuartige Gestagenkomponente

⁴ Dreistufenpräparat mit einem Standardgestagen

(Quelle: IMS, 2011)

Methodik und Ergebnisse

Die hier vorgestellte Analyse der Verordnungen hormoneller Kontrazeptiva erfolgte auf der Datenbasis der Versicherten der BARMER GEK. Herangezogen wurden alle Verordnungen aus dem Jahr 2010 mit der in der Tabelle 3.3.2 dargestellten ATC-Codierung.

Tabelle 3.3.2 ATC-Codierung hormoneller Kontrazeptiva

ATC	Bezeichnung
G03AA	Einphasenpräparate (exkl. G03AA13)
G03AA13	Verhütungspflaster
G03AB	Sequenzialpräparate (Zwei- und Dreistufenpillen)
G03AC03/G03AC09	Minipillen (nur gestagenhaltig)
G03AC01/G03AC06	Depotspritzen
G03AD	Notfallkontrazeption
G02BA03	IUP mit Hormonabgabe (Spirale)
G02BB01	Vaginalring

Quelle: WHO, 2010

Regionale Unterschiede in der Verordnungsprävalenz

Abbildung 3.3.1 zeigt die Verordnungsprävalenz für hormonelle Kontrazeptiva bei den weiblichen Versicherten im Alter zwischen 12 und 16 Jahren auf Kreisebene. Die unterschiedliche Farbunterlegung stellt den Anteil der Versicherten mit mind. einer Verordnung für hormonelle Kontrazeptiva im Jahr 2010 an der Gesamtversichertenanzahl in der gleichen Altersgruppe in dem jeweiligen Kreis dar. Auffällig ist die stark ausgeprägte Konzentration der Kreise mit hohem Anteil der Versicherten mit Verordnungen in den neuen Bundesländern (Sachsen-Anhalt, Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Thüringen) sowie teilweise in den Grenzregionen (v.a. in Rheinland-Pfalz, Nordrheinwestfalen, Schleswig-Holstein). In diesen Regionen wenden bis zu 16 % der Versicherten in den genannten Altersstufen hormonelle Kontrazeptiva an.

Abbildung 3.3.1 Verordnungsprävalenz auf Kreisebene bei weiblichen Versicherten im Alter von 12 bis unter 16 Jahren

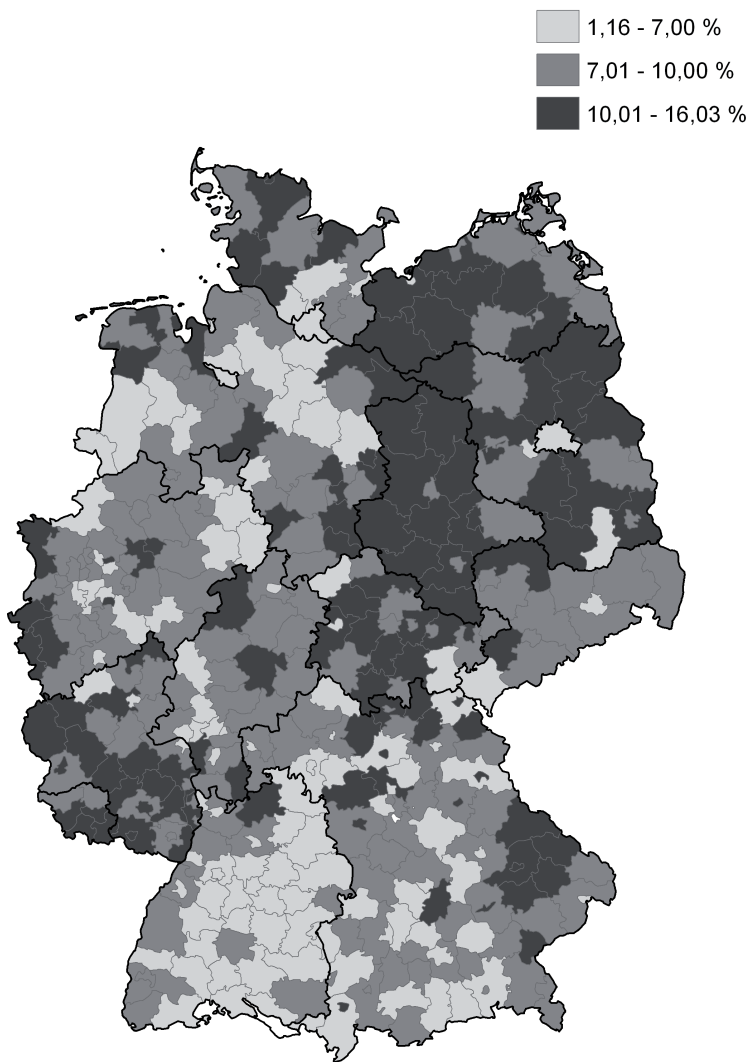


Abbildung 3.3.2 Verordnungsprävalenz auf Kreisebene bei weiblichen Versicherten im Alter von 16 bis unter 20 Jahren

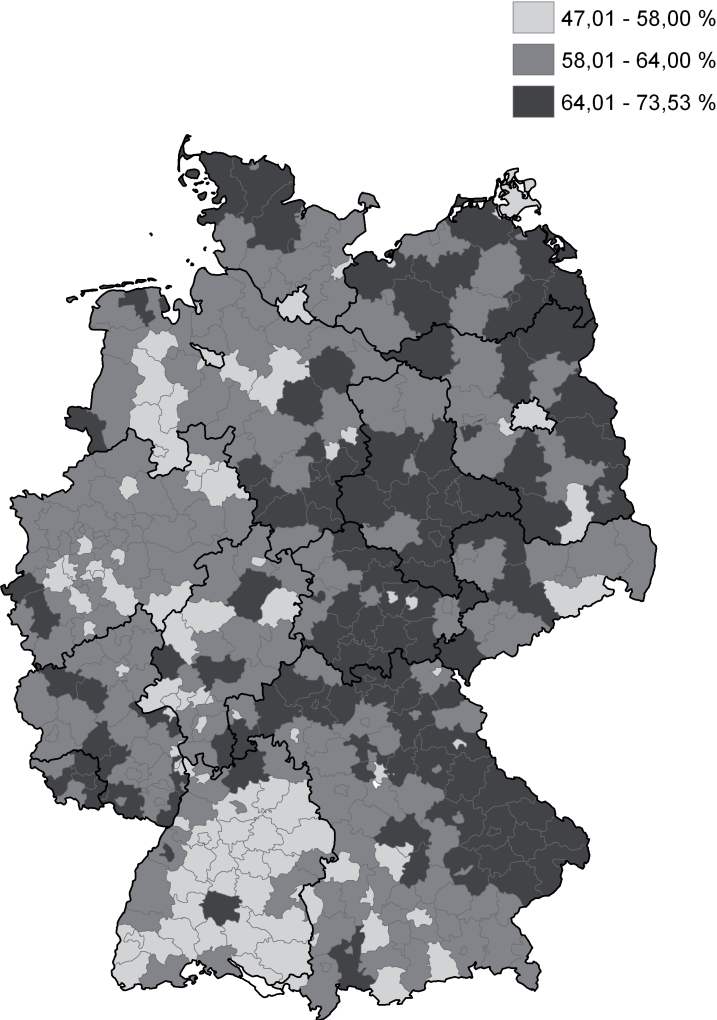


Abbildung 3.3.2 zeigt die Verordnungsprävalenz hormoneller Verhütungsmittel in der Altersgruppe der 16- bis 20-Jährigen für das Jahr 2010. In dieser Versichertenkohorte zeigt sich allgemein in allen Kreisen ein deutlich höherer Anwenderinnenanteil im Vergleich zu der jüngeren Altersgruppe. Auch hier sind die verordnungsstarken Kreise in den neuen Bundesländern (Sachsen-Anhalt, Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Thüringen) und in den grenznahen Gebieten (v.a. Bayern und Schleswig-Holstein) angesiedelt.

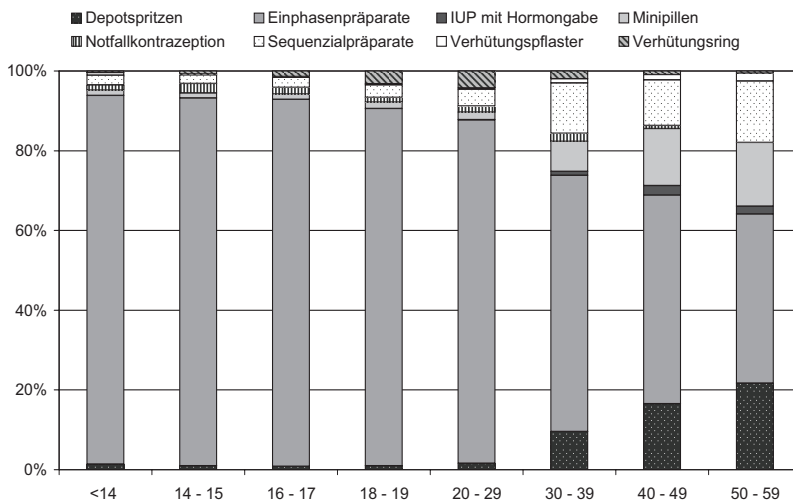
Verordnungsverteilung nach Altersgruppen

In allen untersuchten Altersgruppen werden v.a. Einphasenpräparate verordnet (s. Abbildung 3.3.3). Bei den unter 20-Jährigen bestehen annähernd konstant ca. 93 % der kontrazeptiven Verordnungen aus fixen Gestagen-/Östrogenkombinationen. Mit zunehmendem Alter gehen die Verordnungsanteile von Einphasenpräparaten zurück, v.a. zu Gunsten der Minipille und der Depotspritze, zumindest was die Verordnungen zu Lasten der Krankenkasse betrifft. Ab dem 30. Lebensjahr verdreifacht sich auch die Anzahl der Verordnungen von Sequenzialpräparaten. Die Verordnungen von rein gestagenhaltigen Verhütungsmitteln und von Zwei- und Dreistufenpräparaten für Versicherte unter 20 Jahren bewegen sich zwischen zwei und drei Prozent je nach betrachteter Altersgruppe.

Tabelle 3.3.3 listet die 20 Kontrazeptiva auf, die für Versicherte der BAR-MER GEK 2010 am häufigsten verordnet wurden. Dabei zeigt sich die gleiche Verordnungstendenz wie im deutschen Gesamtmarkt: Es werden vorwiegend Produkte mit neuartigen Gestagenen rezeptiert. Arzneimittel wie Valette[®], Lamuna[®], Aida[®] und Yasmin[®]/Yasminelle[®] verzeichneten auch 2010 trotz wiederholter Meldungen über das höhere Risiko für VTE gegenüber älteren bewährten Mitteln, z.B. mit Levonorgestrel, und neuer kritischer Studien zu diesem Bereich der Arzneimittelsicherheit immense Umsätze. Unter den ersten fünf enthält lediglich Leona Hexal[®] ein Standardgestagen. Vermehrt wurden auch neuartige Darreichungsformen wie

der Verhütungsring Nuvaring® verordnet, obwohl hier die Datenlage noch immer unbefriedigend ist und die Tagestherapiekosten mit 0,57 Euro pro DDD zu anderen Kontrazeptiva extrem hoch liegen.

Abbildung 3.3.3 Anteil verschiedener Verhütungsmittel nach Altersgruppe



Datengrundlage: s. Tab. 9 im Anhang

Aufgrund der sozialrechtlichen Bestimmungen hinsichtlich der Verordnungsfähigkeit ist die Vergleichbarkeit dieser Auswertung mit Absatzdaten der Hersteller eingeschränkt. Es sind deutlich weniger Versicherte, die diese Arzneimittel als Kassenleistung verordnet bekommen, verglichen mit der Anzahl aller Anwenderinnen, die auch z.T. nur geschätzt werden kann. Die hier errechneten Um- und Absätze haben das Ziel, Tendenzen aufzuzeigen, v.a. in der Verordnungsstruktur auf dem Gebiet der hormonellen Kontrazeption bei Frauen unter 20 Jahren. Die zusätzlich berücksichtigten Daten aus den Altersgruppen über 20 Jahren bestätigen und bestärken diese ohne Zweifel problematischen und im Sinne der Sicherheit der Frauen unerwünschten Tendenzen.

Tabelle 3.3.3 Top 20 Hormonelle Kontrazeptiva nach Anzahl der verordneten Packungen 2010

Präparatekurzname	Ausgaben	Anzahl Packungen	Verordnete DDD	Ausgaben pro DDD
Valette ⁺²	3.679.742,94 €	94.508	8.502.480,00	0,43 €
Lamuna ⁺²	1.527.067,69 €	63.852	5.639.396,00	0,27 €
Leona HEXAL ¹	1.676.325,52 €	61.278	5.378.100,00	0,31 €
Aida ²	1.550.248,31 €	37.939	3.374.868,00	0,46 €
Yasmin/Yasminelle ^{+*2}	1.355.918,53 €	32.960	2.982.924,00	0,45 €
Belara ⁺¹	1.094.968,94 €	27.639	2.578.576,00	0,42 €
Minisiston/-fem ⁺¹	549.308,05 €	21.128	1.861.048,00	0,30 €
Microgynon ⁺¹	376.690,95 €	19.318	1.727.152,00	0,22 €
Bellissima ¹	498.659,20 €	16.023	1.405.740,00	0,35 €
Nuvaring ⁺³	624.461,27 €	13.563	1.088.629,28	0,57 €
Mona HEXAL ¹	379.539,00 €	12.902	1.140.720,00	0,33 €
Yaz ²	514.708,78 €	12.764	1.115.968,00	0,46 €
Cerazette ⁺³	330.876,17 €	9.514	845.992,00	0,39 €
Monostep ¹	221.848,42 €	8.931	794.332,00	0,28 €
Novial ⁵	205.083,99 €	6.922	621.012,00	0,33 €
Depo-Clinovir ⁺	193.625,26 €	6.776	608.803,27	0,32 €
Leios ¹	215.172,29 €	6.457	581.588,00	0,37 €
Chariva ⁺¹	164.144,65 €	5.723	496.832,00	0,33 €
Petibelle ²	229.747,34 €	5.499	505.036,00	0,45 €
Neo-Eunomin ⁴	164.557,69 €	3.872	351.316,44	0,47 €

*Aggregation nach WldO-Kurzname für folgende Präparate: Lamuna[®] 20 und Lamuna[®] 30, Minisiston[®] und Minisiston[®] 20 fem, Yasmin[®] und Yasminelle[®], Desmin[®] 20 und Desmin[®] 30

⁺ Reimporte verfügbar und mitberücksichtigt

¹ Einphasenpräparat mit wenig Östrogen und einem Standardgestagen

² Einphasenpräparat mit wenig Östrogen und neuartigem Gestagen

³ enthält neuartige Gestagenkomponente

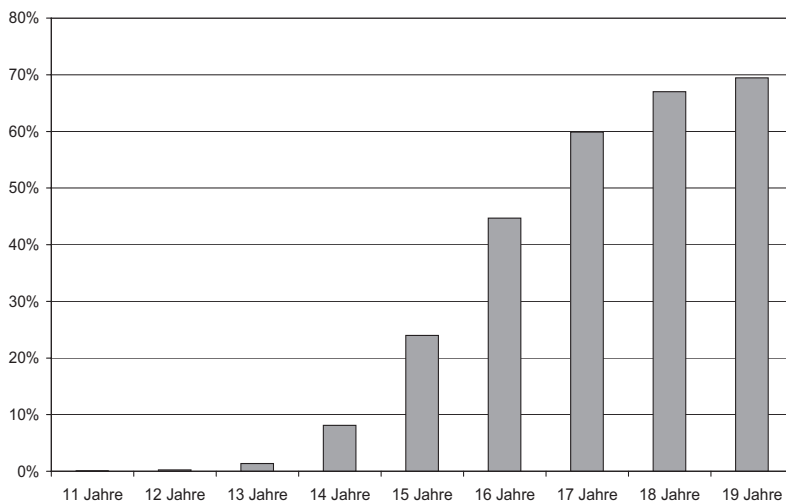
⁴ Dreistufenpräparat mit einem Standardgestagen

⁵ Dreistufenpräparat mit neuartigem Gestagen

Verordnungen vor dem vollendeten 20. Lebensjahr

Im Jahre 2010 waren 753.466 Mädchen im Alter von 11 bis 19 Jahren in der BARMER GEK versichert. Für 245.320 davon wurden insgesamt 403.419 Packungen hormoneller Kontrazeptiva verordnet.

Abbildung 3.3.4 Anteil weiblicher Versicherter mit mind. einer Verordnung hormoneller Kontrazeptiva an allen weiblichen Versicherten in Prozent



Schon bei den 11- und 12-jährigen Mädchen wurden Verordnungen identifiziert (bei 16 bzw. 101 Versicherten) (s. Abbildung 3.3.4). Weniger als zehn Prozent der 14-Jährigen bekamen 2010 hormonelle Verhütungsmittel auf Rezept, während die Verordnungsprävalenz bei den 15-Jährigen mit 25% mehr als doppelt so hoch war. 45% der 16-Jährigen wendeten 2010 hormonelle Kontrazeptiva an, der Anteil der Versicherten mit mindestens einer Verordnung für solche Präparate steigt kontinuierlich mit dem Alter an und erreicht bei den 19-Jährigen den maximalen Wert von fast 70%. Die am häufigsten verordneten Präparate waren 2010 auch in dieser Altersgruppe v.a. Einphasenpillen mit neuartigen Gestagenkomponenten wie Valette[®], Lamuna[®], Aida[®] und Yasmin[®]/Yasminelle[®].

Interessant ist die Gruppe der Versicherten, die zum Zeitpunkt der Verordnung unter 14 Jahren alt waren. In diesem Kollektiv wurden 702 Versicherte erfasst, für die hormonelle Kontrazeptiva (insgesamt 1.379 Packungen) verordnet wurden. Die Mehrzahl bekam Einphasenpräparate, es konnten aber auch Verordnungen von Sequenzialpräparaten, Minipillen, Depotspritze, Verhütungspflaster und Vaginalring identifiziert werden. Es wurden 422 Packungen Verhütungspflaster und 2.303 Packungen Vaginalringe für Frauen unter 18 Jahren verordnet, obwohl keine Studiendaten zur Anwendung an Frauen in dieser Altersgruppe vorliegen und darauf auch in der Fachinformation hingewiesen wird.

34 Versicherte im Alter zwischen 16 und 18 bekamen im Jahr 2010 eine so genannte Hormonspirale (Mirena[®]) zur Langzeitverhütung. Da dieses Produkt auch bei Hypermenorrhoe zugelassen ist, kann auch eine Behandlung bei zu starken Menstruationsblutungen in Betracht kommen.

Verordnungen nach dem vollendeten 20. Lebensjahr

Obwohl die hormonellen Kontrazeptiva in der Regel nur bis zum vollendeten 20. Lebensjahr eine Kassenleistung darstellen, wurden auch die Verordnungsdaten der weiblichen Versicherten über 20 Jahren analysiert. Dies diente der weiteren Übersicht und ermöglichte Vergleiche mit anderen Datenerhebungen. Weiterhin erlauben diese Daten Rückschlüsse über die Häufigkeit der Verordnung der Pille zu Lasten der GKV über das vollendete 20. Lebensjahr hinaus. Die Ergebnisse dieser Analyse sind allerdings für die Ableitung von allgemeinen Verordnungstendenzen in den Altersgruppen über 20 nicht aussagekräftig. Hier muss der limitierende Faktor der typischerweise privat ausgestellten Rezepte berücksichtigt werden. Weil solche Daten im Rahmen der GKV-Arzneimittelabrechnung nicht erhoben werden, stehen sie auch nicht für Sekundärdatenanalysen zur Verfügung.

Insgesamt wurden im Jahr 2010 für ca. 50.000 BARMER GEK-Versicherte im Alter von 20 bis 59 Jahren 106.899 Packungen hormoneller Kontrazeptiva auf Kassenrezept verordnet. Die meisten Versicherten mit solchen Verordnungen waren im Alter zwischen 20 und 29 Jahren (41.223). Den höchsten Anteil machten die Einphasenpräparate mit 86.443 Packungen aus. Die ersten Plätze in dieser Kategorie belegten Präparate mit neuartigen Gestagenen: Valette[®], Lamuna[®], Yasmin[®]/Yasminelle[®]. Mit 7.971 verordneten Packungen für Versicherte über 20 Jahren sind rein gestagenhaltige Präparate die zweitstärkste Gruppe: die Minipille Cerazette[®] und die Depotspritze Depo-Clinovir[®], die aber auch neuartige Gestagene mit erhöhter Thrombogenität enthalten. Valette[®] trägt die Zusatzindikation zur Aknebehandlung, alle anderen Produkte sind ausschließlich zur hormonellen Kontrazeption zugelassen.

Notfallkontrazeption

Auffällig ist die Anzahl der verordneten Packungen Notfallkontrazeptiva. Diese Mittel wurden z.T. mehrfach bei manchen Versicherten innerhalb eines Kalenderjahres angewendet. Auffällig in dieser Hinsicht ist die Gruppe der Mädchen unter 14 Jahren: pro Versicherter wurden 1,13 Packungen verordnet. Dieser Wert stellt zusammen mit der Gruppe der 16- bis 17-Jährigen (auch 1,13 Packungen im Durchschnitt) das Maximum dar. Nur in der Gruppe der Frauen über 50 Jahren wurden keine Verordnungen für Notfallkontrazeptiva zu Lasten der Krankenkasse identifiziert. Zusätzlich muss aber von einer hohen Anzahl privatverordneter Notfallkontrazeptiva v.a. in den Altersgruppen unter 16 Jahren ausgegangen werden. Der erschwingliche Preis der „Pille danach“ dürfte diese Annahme unterstützen.

Fazit

Die hier analysierten Daten lassen Tendenzen erkennen, die seit Jahren auf dem gesamten deutschen Arzneimittelmarkt beobachtet werden können: Auch auf dem Gebiet der hormonellen Kontrazeption werden eher neuere, geschickt vermarktete Präparate verordnet, die nach den Kriterien der evidenzbasierten Arzneimittelbewertung ein noch unklares bis negatives Risiko-Nutzen-Verhältnis aufweisen. Diese Entwicklung sollte nicht ohne Widerspruch toleriert werden, vor allem angesichts der Tatsache, dass erprobte und bewährte Präparate zur Verfügung stehen, die nachweislich geringere gesundheitliche Risiken bergen und deutlich günstigere Tagestherapiekosten aufweisen. Ebenso gibt die hohe Zahl verordneter Notfallkontrazeptiva gerade bei den jüngeren Versicherten Anlass zum Nachdenken, da es sich um eher nebenwirkungsreiche „Verhütungsmittel“ handelt.

Insgesamt sind die Frauenärztinnen und Frauenärzte aufgerufen, stärker zu den bewährten Mitteln mit bekannten Gestagenen zurückzukehren und nicht weiter den Umsatz der angeblichen Innovationen, bei naher Betrachtung aber durchaus problematischen Mittel, zu fördern.

3.4 Biologicals und Biosimilars

Roland Windt

Was sind Biologicals?

Biologicals oder auch Biologika sind Arzneimittel, die mit Methoden der Bio- oder Gentechnik unter Zuhilfenahme lebender Organismen hergestellt werden. Sie unterscheiden sich von konventionell hergestellten Arzneimitteln unter anderem dadurch, dass sie als Wirkstoffe Makromoleküle (meist Proteine) enthalten, die um ein Vielfaches größer und massereicher sind und eine deutlich komplexere Struktur besitzen. Häufig handelt es sich um Antikörper, die gegen bestimmte Zielstrukturen gerichtet sind. Im Jahr 1975 beschrieben die Immunbiologen Jerne, Köhler und Milstein erstmals die Möglichkeit zur Bildung monoklonaler Antikörper aus Hybridomzellen, wofür sie 1984 den Nobelpreis für Medizin erhielten (Raju, 2000). Bei dieser Technik werden Antikörper-produzierende B-Lymphozyten, also bestimmte weiße Blutkörperchen, im Labor mit Tumorzellen zu einer sog. unsterblichen Hybridomzelle verschmolzen. Diese bildet dann jeweils identische (monoklonale) Antikörper. Einige Jahre später wurden erstmals solche monoklonalen Antikörper aus Mäusen entwickelt, zunächst nur für diagnostische und später auch für therapeutische Zwecke. Das erste gentechnisch hergestellte Arzneimittel ist jedoch ein Hormon: Insulin. Seit 1982 ist Humaninsulin verfügbar, das in gentechnisch veränderten Bakterien oder Hefepilzen hergestellt wird. Zuvor war es nur möglich, mit Hilfe von tierischem Ausgangsmaterial (Schwein oder Rind) Insulinpräparate zu produzieren (Zündorf & Dingermann, 2001). Gerade in den letzten Jahren wurden vermehrt Biopharmazeutika in den Markt eingeführt. Nach Angaben des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) sind derzeit 145 Arzneimittel zugelassen, die gentechnisch hergestellt werden (Stand: 11.03.2011). Mit 4,5 Mrd. Euro Umsatz entfielen im Jahr 2009 fast 16 % der Ausgaben im GKV-Fertigarzneimittelmarkt auf die häufig hochpreisigen Biologicals (Schwabe & Paffrath, 2010), im

Jahr 2020 werden es vermutlich 21 % sein (Häussler, 2010). In der TOP 20-Liste der nach Industrieumsatz führenden Arzneimittel des Jahres 2010 (s. Tabelle 2.2.3) befinden sich mit den TNF- α -Blockern Humira[®] und Enbrel[®], den Multiple Sklerose-Präparaten Rebif[®], Avonex[®] und Betaferon[®] sowie dem Analoginsulin Lantus[®] und dem Brustkrebsmedikament Herceptin[®] insgesamt sieben Biologicals. Viele Biologicals zählen zu den sog. Spezialpräparaten, also Arzneimitteln, die häufig für spezielle Therapieverfahren in medizinischen Zentren und Spezialambulanzen eingesetzt werden und in der ambulanten Nachsorge weiterverordnet werden. Zu den Anwendungsgebieten gehören beispielsweise Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, chronische Darmentzündungen oder auch Psoriasis.

Nutzen und Risiken der Biologicals

In vielen Indikationsgebieten konnten Biologicals mit ihren innovativen Wirkmechanismen die Therapieeffektivität optimieren. Während die Wirksamkeit in klinischen Studien belegt ist, fehlen jedoch meist Langzeitdaten zur Sicherheit. Oftmals werden erst längere Zeit nach Markteinführung schwerwiegende UAWs bekannt, die dann Sicherheitshinweise (wie „Rote-Hand“-Briefe) nach sich ziehen (Giezen et al., 2008). Da viele Biologicals tief in das Immunsystem eingreifen, kann z.B. das Risiko für virale oder bakterielle Infektionskrankheiten steigen. Zudem ist für einige Wirkstoffe eine Häufung maligner Erkrankungen beschrieben. Die rasche Entwicklung neuer Biologicals und die Ausweitung der Indikationen geht insgesamt mit vermehrten und zum Teil neuartigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen einher (Scherer et al., 2010).

Schätzungen zufolge werden Biologicals häufig zulassungsüberschreitend eingesetzt. Beispielsweise wird die Blockade des Tumornekrosefaktors alpha (TNF- α), die bereits in der Therapie von Rheuma und chronischen Darmentzündungen eine wirksame Strategie darstellt, als potenzielles Ziel in der Behandlung diverser entzündlicher Erkrankungen gesehen (Atzeni

et al., 2007; Keystone, 2004). Darunter befinden sich auch „orphan diseases“, also seltene Krankheiten wie zum Beispiel Morbus Behçet oder die Churg-Strauss-Vaskulitis. Außerhalb von klinischen Studien ist solch ein „Off-Label-Use“ jedoch als eher problematisch anzusehen, da sich insbesondere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht sicher vorhersagen lassen (Frey & Kamradt, 2011). Vor dem Hintergrund zum Teil ungeklärter Langzeitfolgen eines Biological-Einsatzes erscheint es sinnvoll, möglichst viele Versicherte in Register einzuschließen. Für Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis erfolgt dies ansatzweise im deutschen Register RABBIT (Rheumatoide Arthritis-Beobachtung der Biologika-Therapie), über das beispielsweise ein erhöhtes Risiko für Herpes Zoster bei Behandlung mit TNF- α -Blockern ermittelt wurde (Strangfeld et al., 2009). Hilfreich wäre es zudem, wenn sich das patientenindividuelle Ansprechen auf eine Biological-Medikation besser vorhersagen ließe, um einen unnötigen Einsatz und damit auch unnötige Kosten zu vermeiden. Zum Teil ist dies heutzutage mit Biomarkern bereits möglich. In einigen Fällen sind entsprechende diagnostische Tests sogar gemäß Zulassung vorgeschrieben. Beim Darmkrebsmedikament Vectibix[®] (Wirkstoff: Panitumumab) ist beispielsweise vor dem Einsatz auf Vorliegen eines nicht-mutierten KRAS-Gens zu testen.

Biological-Verordnungen in der BARMER GEK

Die in Deutschland zugelassenen gentechnisch hergestellten Arzneimittel (nach vfa, 2011) wurden anhand der ATC-Codes aus den Verordnungsdaten der BARMER GEK des Jahres 2010 selektiert. Die Gesamtausgaben für diese Arzneimittelgruppe betragen 598,7 Mio. Euro. Verordnet wurden 1,6 Mio. Biological-Packungen bzw. 99,9 Mio. Tagesdosen (DDD, defined daily dose) an 250.481 Versicherte. Damit beträgt der Umsatzanteil an den gesamten Arzneimittelausgaben in der BARMER GEK 15,2%, während Versicherten- sowie DDD-Anteile bei nur 2,8% bzw. 2,2% liegen. Mehr als zwei Drittel der Biological-Ausgaben entfallen auf Immunsuppressiva (z.B. TNF- α -Blocker), Immunstimulanzien (z.B. Interferone)

und Antidiabetika (v.a. Insuline) (s. Tabelle 3.4.1). Letztere liegen bei der Anzahl verordneter Packungen bzw. Tagesdosen auf dem ersten Rang. Mit mehr als einem Drittel aller Biological-Packungen ist Humaninsulin der absatzstärkste Wirkstoff, dem drei Insulinanaloge folgen (s. Tabelle 3.4.2). Der größte Umsatz (nach Apothekenverkaufspreisen) entfällt mit 86 Mio. Euro auf den bei Multipler Sklerose eingesetzten Arzneistoff Interferon beta-1a (Avonex[®], Rebif[®]) (s. Tabelle 3.4.3). Insgesamt wurden 88 verschiedene Biological-Wirkstoffe verordnet, wobei Referenz- und Biosimilar-Arzneistoffe im Rahmen der Untersuchung als ein und derselbe Wirkstoff gewertet wurden.

Tabelle 3.4.1 Biological-Verordnungen nach Wirkstoffgruppen im Jahr 2010

	Ausgaben [Mio. €]	Anzahl Packungen [Tsd.]	verordnete DDD [Tsd.]
Immunsuppressiva	195,4	63,7	3.640,1
Antidiabetika	138,3	1.314,6	89.625,6
Immunstimulanzien	124,3	70,8	1.858,4
Enzyme	34,0	6,9	24,9
Antianämika	33,6	97,1	3.044,6
Hypophysenhormone	31,1	11,3	721,3
Antihämorrhagika	14,5	13,6	60,8
Hormonelle Kontrazeptiva	5,0	18,6	106,1
Nebenschilddrüsenhormone	5,0	3,6	225,3
Immunglobuline	4,0	3,7	83,7
Sonstige	13,4	48,1	544,6
Gesamt*	598,7	1.615,9	99.935,4

*) Aus Gründen, die im Kapitel 3.5 erläutert sind, wurden keine Biologicals aus der Gruppe der parenteralen antineoplastischen Mittel (z.B. Trastuzumab, Rituximab) berücksichtigt.

Tabelle 3.4.2 Top 10 der Biological-Wirkstoffe nach Anzahl verordneter Packungen (2010)

Rang	Wirkstoff	Indikation	Anzahl Packungen [Tsd.]	Umsatz [Mio. €]	DDD [Tsd.]	Versicherte [Tsd.]
1	Insulin (human)	Diabetes	686,9	57,8	46.287,6	123,3
2	Insulin lispro	Diabetes	167,0	21,2	12.685,4	31,5
3	Insulin glargin	Diabetes	162,0	19,2	9.470,0	48,5
4	Insulin aspart	Diabetes	153,2	19,2	11.414,2	30,3
5	Insulin detemir	Diabetes	80,1	10,6	5.299,2	22,6
6	Epoetin	Blutarmut	59,0	15,5	1.585,7	6,8
7	Insulin glulisin	Diabetes	47,4	5,4	3.153,9	8,9
8	Interferon beta-1	MS	39,9	86,1	1.262,6	4,9
9	Darbepoetin alfa	Blutarmut	27,1	14,6	1.143,8	5,4
10	Liraglutid	Diabetes	18,2	5,2	1.288,3	5,5

Tabelle 3.4.3 Top 10 der Biological-Wirkstoffe nach Umsatz (2010)

Rang	Wirkstoff	Indikation	Ausgaben [Mio. €]	Anzahl Packungen [Tsd.]	verordnete DDD [Tsd.]	Versicherte [Tsd.]
1	Interferon beta-1a	MS	86,1	39,9	1.262,6	4,9
2	Adalimumab	Rheuma u.a.	70,8	15,9	1.104,9	4,4
3	Etanercept	Rheuma u.a.	59,4	16,6	970,6	4,1
4	Insulin (human)	Diabetes	57,8	686,9	46.287,6	123,3
5	Somatropin	Minderwuchs	27,8	10,2	686,9	1,7
6	Infliximab	Rheuma u.a.	24,4	10,4	936,1	1,6
7	Insulin lispro	Diabetes	21,2	167,0	12.685,4	31,5
8	Insulin aspart	Diabetes	19,2	153,2	11.414,2	30,2
9	Insulin glargin	Diabetes	19,2	162,0	9.497,0	48,7
10	Natalizumab	MS	18,2	7,9	236,2	0,8

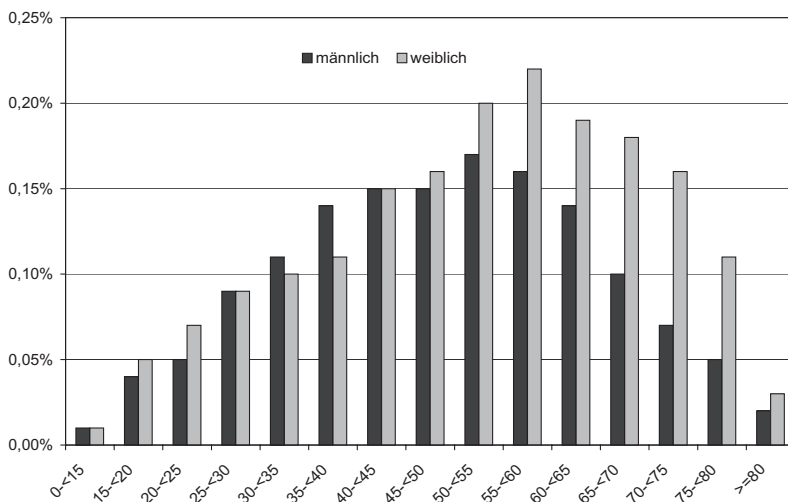
Beispiel: TNF-alpha-Blocker

Der Tumornekrosefaktor alpha (kurz: TNF- α) ist im menschlichen Körper ein wichtiger Signalstoff bei Entzündungen. TNF- α -blockierende Medikamente werden folgerichtig bei entzündlichen Erkrankungen wie Morbus Crohn, Psoriasis und insbesondere der rheumatoiden Arthritis (RA) eingesetzt. Allerdings sind es üblicherweise keine Mittel, die initial zur Anwendung kommen, sondern erst in "zweiter Reihe". So ist eine gesicherte rheumatoide Arthritis zunächst mit nicht-biologischen Basistherapeutika (DMARDs, Disease Modifying Antirheumatic Drugs) wie Methotrexat zu behandeln. Sollte sich trotz konsequenter Therapie mit solchen konventionellen DMARDs nach spätestens sechs Monaten auch bei Kombination mit einem zweiten nicht-biologischen DMARD keine Besserung zeigen, kann der Einsatz von biologischen DMARDs indiziert sein. Gleiches gilt dann, wenn Kontraindikationen gegen nicht-biologische DMARDs vorliegen (KBV, 2010; Manger et al., 2007). Zu den biologischen DMARDs zählen TNF- α -Blocker wie Adalimumab, Etanercept und Infliximab und Nicht-TNF- α -Blocker wie Rituximab oder Anakinra. Auch Biologicals führen bei RA nicht zur Heilung, sondern können den Krankheitsprozess lediglich verlangsamen. Auf der anderen Seite kann die durch TNF- α -Blocker ausgelöste Immunsuppression u.a. zu Infektionen und zur Tuberkulose-Aktivierung führen. Zum direkten Vergleich von biologischen DMARDs wie TNF- α -Blockern mit nicht-biologischen DMARDs fehlen noch immer belastbare Daten. Ebenso mangelt es an Vergleichsstudien von TNF- α -Hemmstoffen untereinander. Was die Verträglichkeit anbelangt, gibt es Hinweise darauf, dass Etanercept etwas besser als andere TNF- α -Blocker abschneidet (Singh et al., 2009; Strangfeld et al., 2009).

Innerhalb der BARMER GEK-Versichertenpopulation des Jahres 2010 erhielten 0,09% ($n = 3.480$) der männlichen und 0,13% ($n = 6.598$) der weiblichen Versicherten mindestens eine Verordnung eines TNF- α -Blockers. Die höchste Verordnungsprävalenz wird in der Altersgruppe der 50- bis 60-Jährigen erreicht (s. Abbildung 3.4.1). In den hohen Altersstufen

sind die Verordnungsanteile für Frauen deutlich höher als für Männer. Mit 163,2 Mio. Euro entfallen ca. 27 % der gesamten Biological-Ausgaben auf diese Wirkstoffgruppe. Bezogen auf die gesamten Arzneimittelausgaben in der BARMER GEK sind dies immerhin 4,1 %, während der Anteil vom gesamten DDD-Volumen nur 0,1 % ausmacht. Bei einem Verordnungsvolumen von 3,2 Mio. DDD ergeben sich für 2010 mittlere Kosten pro DDD in Höhe von etwa 52 Euro je Tagesdosis. Diese liegen damit auch deutlich höher als beispielsweise die mittleren DDD-Kosten der gesamten Biologicals (ca. sechs Euro), was zeigt, dass die TNF- α -Hemmung eine vergleichsweise kostenintensive Therapie ist.

Abbildung 3.4.1 Verordnungsprävalenz bei TNF- α -Blockern nach Alter und Geschlecht der BARMER GEK (2010)



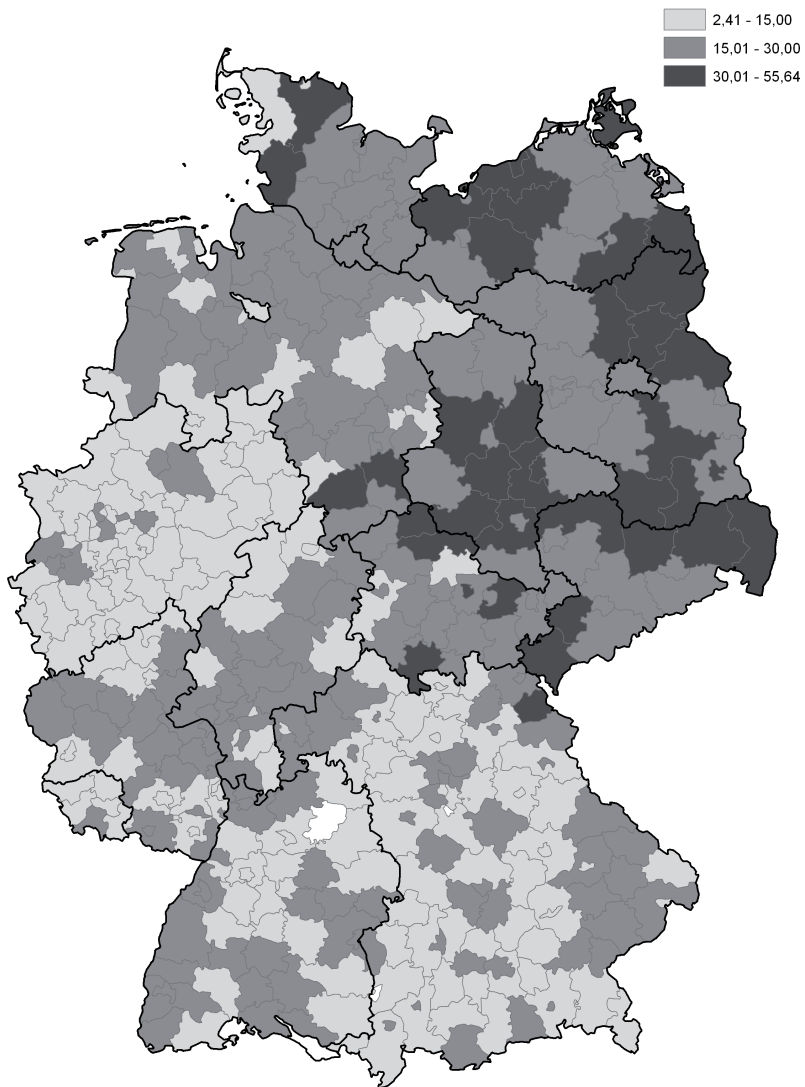
Beim mittleren Umsatz pro Versichertem mit TNF- α -Blockern sind kartographisch auf Kreisebene deutliche regionale Konzentrationen erkennbar: Vor allem in Kreisen vieler östlicher Bundesländer liegt der Arzneimittelumsatz mit TNF- α -Blockern über 30 Euro, während im Westen und Süden Deutschlands häufig nicht einmal die 15-Euro-Schwelle überschritten

wird (s. Abbildung 3.4.2). Umsätze entsprechender Arzneimittel wurden in 410 Kreisen gefunden. Die Spanne der Pro-Kopf-Arzneimittelumsätze liegt zwischen 2,41 Euro und 55,64 Euro. Für einen Versicherten im Osten werden im Mittel 28 Euro für TNF- α -Blocker ausgegeben, im Westen sind es durchschnittlich nur 15 Euro. Die Beobachtung solcher Ost-West-Differenzen deckt sich mit Ergebnissen anderer Untersuchungen (Bensing & Kleinfeld, 2009; Häussler & Hörer, 2009).

Was sind Biosimilars?

Kommt bei einem Originalpräparat mit chemisch-synthetischem Wirkstoff nach Ablauf des Patentschutzes ein Zweitanbieterpräparat mit identischem Wirkstoff auf den Markt, so wird dieses als Generikum bezeichnet. Biologicals mit einer identischen Primärstruktur, also der gleichen Abfolge der Aminosäure-Bausteine innerhalb des Proteins, sind hingegen nach Expertenmeinung nicht als Generika zu benennen (Dingermann & Zündorf, 2007). Je nachdem, welche Zelllinie oder welches Kulturmedium beim Herstellungsprozess gewählt wurde, sind am Wirkstoff strukturelle Unterschiede möglich, z.B. andere Zuckerketten am Protein. Aus diesem Grund hat man den Begriff „Biosimilar“ eingeführt. Damit ist ein Arzneimittel gemeint, das einen arzneilich wirksamen Bestandteil mit strukturellen Ähnlichkeiten zu einem Referenzarzneimittel enthält und identische pharmakologische Wirkungen am Rezeptor ausübt (N.N., 2009).

Abbildung 3.4.2 Umsatz mit TNF- α -Blockern pro Versichertem nach Kreisen (in Euro) der BARMER GEK (2010)



Wie im Bereich der Generika ist eine Vermarktung erst nach Patentablauf des Erstanbieterpräparates möglich. Anders als bei Generikazulassungen verlangt die europäische Arzneimittelzulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) bei der Zulassung neuer Biosimilars (zumindest für das erste Anwendungsgebiet) präklinische und klinische Daten, wenngleich nicht in dem Umfang wie beim Referenzarzneimittel. Für die Biosimilar-Hersteller sind höhere Investitionen nötig als für Generika-Hersteller, die für die Entwicklung ihrer Produkte auf die bereits vorliegenden klinischen Daten des Erstanbieters Bezug nehmen können. Aus diesem Grund sind die Preisunterschiede zum Referenzprodukt nicht so deutlich wie im Generika-Segment. Die Kosten liegen dennoch immerhin um etwa 20 bis 25 % niedriger. Wie am Beispiel von Epoetin gezeigt wurde (Schwabe & Paffrath, 2009), kann es durch Einführung von Biosimilars zudem zu einer Absenkung der Referenzarzneimittelpreise (Erypo®) kommen.

Welche Biosimilars gibt es?

Derzeit befinden sich auf dem deutschen Markt nur Biosimilars mit den Wirkstoffen Epoetin (Erythropoietin), Filgrastim und Somatropin. Insgesamt sind es zwölf solcher Präparate, unterschiedliche Packungsgrößen und Wirkstärken nicht mit gerechnet. Erythropoietin ist ein blutbildendes Hormon, das im Körper vor allem von den Nieren produziert wird. Gentechnisch hergestellte Verbindungen mit gleicher Aminosäuresequenz wie das menschliche Hormon nennt man „Epoetin“. Entsprechende Arzneimittel werden zur Blutbildung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, in der Onkologie, aber auch im Rahmen von Eigenblutspenden eingesetzt. Für Epoetin alfa (Handelsname: Erypo®) erhielten nach Ablauf des Patents mit Abseamed®, Biocrit®, Epoetin alfa Hexal®, Retacrit® (Epoetin zeta), Silapo® (Epoetin zeta) sowie Biopoin® und Eporatio® (beide Epoetin theta) insgesamt sieben Biosimilars die Zulassung. Insbesondere der verordnende Arzt hat Unterschiede im Zulassungsstatus zu beachten. Die Biosimilars Abseamed®, Biocrit®, Epoetin alfa Hexal® dürfen beispielsweise wegen fehlender Daten bei Patienten mit chroni-

scher Niereninsuffizienz ausschließlich intravenös und nicht subkutan angewendet werden. Bei Filgrastim handelt es sich um einen so genannten Granulozyten-Koloniestimulierenden Faktor (G-CSF), der bei Knochen- oder Stammzelltransplantationen oder im Rahmen der Krebstherapie bei dadurch verursachten Neutropenien (Mangel an bestimmten weißen Blutkörperchen) eingesetzt wird. Das Referenzarzneimittel Neupogen® hatte 1991 die Firma Amgen in den Markt eingeführt. Im Jahr 2008 wurden die ersten Neupogen®-biosimilaren Arzneimittel zugelassen. Aktuell befinden sich mit Biograstim®, Filgrastim Hexal®, Nivestim® und Ratiograstim® vier Filgrastim-Biosimilars im Handel. Interessanterweise ist von den zugelassenen Indikationen nur eine durch konfirmatorische Studien belegt (schwere Neutropenie bei Brustkrebs-Patientinnen unter Chemotherapie). Für das Wachstumshormon Somatotropin, u.a. Mittel der Wahl bei kindlichem Minderwuchs, gibt es mit Omnitrope® nur ein biosimilares Arzneimittel. Es wurde 2006 als erstes Biosimilar überhaupt zugelassen. Omnitrope® wurde 2009 vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 einbezogen, d.h. über alle Somatotropin-haltigen Biologicals hinweg wurde eine gemeinsame Erstattungshöchstgrenze gebildet und der G-BA stufte Original sowie Somatotropin-Biosimilar als „denselben Wirkstoff“ (Stufe 1) ein (G-BA, 2009). Im Gegensatz dazu werden Biosimilars im Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nicht als identische Wirkstoffe angesehen (apotheker adhoc, 2010). Deshalb kann der Apotheker bei der Rezeptbelieferung auch nicht wie bei den Generika austauschen.

Biosimilars in der BARMER GEK

Die auf den vorangegangenen Seiten genannten marktverfügbaren Biosimilars wurden anhand der Pharmazentralnummern (PZN) selektiert. Durch Vergleich der Biological-Verordnungen (Referenzarzneimittel + Biosimilars) mit den Verschreibungen biosimilarer Arzneimittel wurden die entsprechenden Biosimilar-Anteile für das Verordnungsjahr 2010 berechnet.

Während mehr als die Hälfte der verordneten Tagesdosen bei Epoetin und Filgrastim auf Biosimilars entfallen, kommt das einzige Wachstumshormon-Biosimilar Omnitrope® nicht einmal auf fünf Prozent der verordneten Tagesdosierungen (s. Tabelle 3.4.4). Die auf Basis der verordneten Mengen errechneten mittleren Kosten pro DDD liegen bei den Epoetin-Biosimilars mit 8,48 Euro um 24 % niedriger als beim Referenzarzneimittel (11,23 Euro), bei Filgrastim sind es 20 % (153,30 Euro vs. 191,68 Euro). Das Somatotropin-Biosimilar ist mit durchschnittlich 32,46 Euro pro DDD 21 % günstiger als entsprechende Erstanbieterpräparate (im Mittel 40,91 Euro pro DDD) (s. Abbildung 3.4.3).

Tabelle 3.4.4 Biosimilar-Anteile in der BARMER GEK im Jahr 2010

	Erythropoietin/Epoetin	Filgrastim	Somatropin
Gesamtausgaben [1.000 €]	15.531,1	6.291,7	27.831,0
% Biosimilars	45,1%	48,2%	3,7%
Packungen gesamt	58.942	7.442	10.223
% Biosimilars	52,1%	54,8%	3,4%
verordnete DDD [1.000]	1.585,7	36,8	686,9
% Biosimilars	52,1%	53,8%	4,6%

Abbildung 3.4.3 Vergleich von Biosimilars und ihren Referenzprodukten: Mittlere Kosten pro verordneter Tagesdosis (DDD) der BARMER GEK (2010)

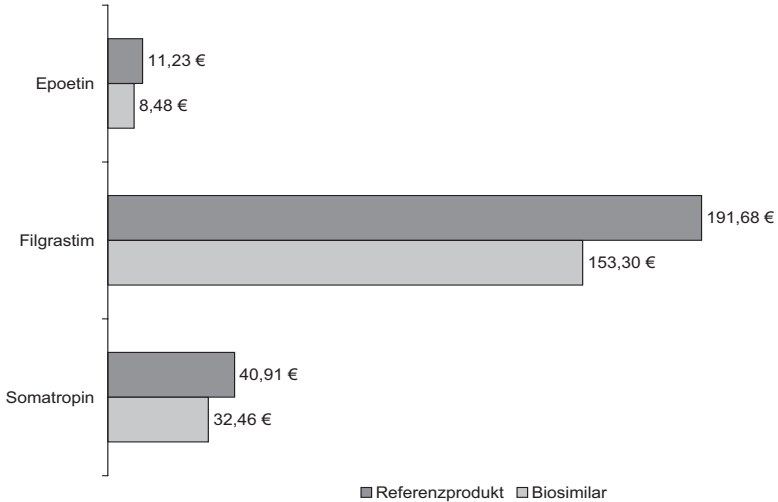


Tabelle 3.4.5 gibt die innerhalb der BARMER GEK verordneten Tagesdosen der Biosimilar-fähigen Biologicals nach KV-Regionen an, absteigend sortiert nach den Biosimilar-Anteilen bei Epoetin. Die Anteile auf Basis der DDD reichen von 16,2% (Saarland) bis 69,2% (Bremen). Abbildung 3.4.4 zeigt die kartographische Darstellung. Es ist anzunehmen, dass die Differenzen mit den KV-unterschiedlichen Zielvereinbarungen und deren Kommunikation zusammenhängen. Für Epoetin gab es 2010 im Gegensatz zu den anderen Biosimilar-fähigen Arzneimitteln in den meisten KV-en Verordnungsquotenregelungen mit (variierenden) Mindestwerten. Entsprechende Zielvereinbarungen sind nach § 84 des 5. Sozialgesetzbuchs (SGB V) Gegenstand von Arzneimittelvereinbarungen, die zwischen den Landesverbänden von Krankenkassen und den jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigungen getroffen werden.

Tabelle 3.4.5 Biological-Verordnungen und Biosimilar-Anteile nach KV-Regionen (2010)

KV-Region	Erythropoietin/Epoetin		Filgrastim		Somatropin	
	DDD [Tsd.]	% Biosim.	DDD [Tsd.]	% Biosim.	DDD [Tsd.]	% Biosim.
KV Bremen	8,4	69,2%	0,1	53,8%	10,2	10,3%
KV Bayerns	114,2	67,2%	3,0	57,1%	61,5	1,3%
KV Niedersachsen	179,9	64,8%	3,3	52,2%	50,8	1,8%
KV Westfalen-Lippe	129,3	64,1%	4,5	65,2%	72,3	3,7%
KV Rheinland-Pfalz	84,1	59,9%	0,9	66,5%	10,6	31,7%
KV Nordrhein	249,6	56,9%	4,8	59,6%	91,7	3,4%
KV Thüringen	53,4	56,8%	0,9	68,9%	20,6	13,1%
KV Berlin	88,2	53,0%	1,8	49,1%	28,3	4,6%
KV Schleswig-Holstein	69,4	51,2%	1,5	40,0%	18,1	4,6%
KV Sachsen	75,7	47,6%	2,1	59,6%	40,3	8,0%
KV Hamburg	51,0	47,5%	1,1	57,5%	19,0	9,1%
KV Sachsen-Anhalt	66,4	46,8%	1,6	43,2%	9,3	0,8%
KV Mecklenburg-Vorpommern	49,5	41,2%	1,4	56,4%	-*	-
KV Brandenburg	67,6	40,8%	0,6	31,1%	7,5	5,0%
KV Hessen	67,5	36,7%	2,4	52,0%	-*	-
KV Baden-Württemberg	136,8	30,1%	2,6	48,3%	73,7	3,7%
KV Saarland	23,5	16,2%	0,4	29,4%	21,8	11,4%
k.A.	71,3	42,6%	3,7	42,6%	93,5	4,6%
Gesamt	1.585,7	52,1%	36,8	53,8%	686,9	4,6%

*) Relativ wenige Versicherte bekamen große DDD-Volumina des Wachstumshormons Somatropin verordnet. In einigen KV-Regionen fanden sich keine Versicherten mit entsprechenden Rezepten.

Abbildung 3.4.4 Biosimilar-Anteile bei Epoetin nach KV-Regionen der BARMER GEK (2010)



Kosten sparen mit Biosimilars

Arzneimittelvereinbarungen mit Biosimilar-Verordnungsquoten, die erreicht werden müssen, erscheinen als sinnvolle Strategie der Effizienzoptimierung im ambulant-ärztlichen Bereich, da mit solchen Biosimilars gegenüber Erstanbieter-Präparaten ca. 20 bis 25 % der Ausgaben eingespart werden können. Einige Kassenärztliche Vereinigungen haben in der Vergangenheit bereits entsprechende Quotenregelungen für Epoetin-Biosimilars eingeführt, die KV Nordrhein beispielsweise im Jahr 2009. 2010 sollte dort der Biosimilar-Verordnungsanteil auf Basis der definierten Tagesdosen (DDD) bei mindestens 30 % liegen. Kritiker geben zu bedenken, dass es aufgrund von Unterschieden der Proteinmodifikationen zu abweichenden Immunantworten (Beeinflussung der Antikörperbildung) kommen kann (apotheker adhoc, 2008). Ein Austausch gegen ein kostengünstiges Biosimilar ist im Gegensatz zum Wechsel auf Generika eher mit der Umstellung auf ein neu zugelassenes Arzneimittel in der gleichen pharmakologischen Klasse zu vergleichen (N.N., 2009). Gerade im Bereich der Neueinstellungen bieten sich jedoch Verordnungen biosimilarer Arzneimittel an.

Es ist davon auszugehen, dass sich die Einführung weiterer Biosimilars in den Arzneimittelmarkt kostensenkend auf die Ausgaben der GKV auswirken wird. Aus diesem Grund wurden kürzlich im BMG-Gutachten zur Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie neben der Einführung von Biosimilar-Quotenregelungen (im Bereich von mind. 50 %) vorgeschlagen, den Markt für Hersteller durch Ausgestaltung von Rabattverträgen zu öffnen, welche die Einführung von Biosimilars fördern. Nach Meinung der Gutachter sind biosimilare Arzneimittel über eine bestimmte Dauer nicht in die Festbetragsregelung mit einzubeziehen. Zudem sollten die Biosimilarhersteller bei missbräuchlicher Preisbildung und Markteintrittsbarrieren die Anwendung des Gesetzes gegen Wettbewerbsbeschränkungen beim Bundeskartellamt einfordern können (Glaeske & Rehrmann, 2010).

Fazit und Ausblick

Über 15 % der Arzneimittelausgaben entfallen in der BARMER GEK auf Biologicals, obwohl nur knapp drei Prozent der Versicherten eine solche Biological-Therapie bekommen. Insbesondere TNF- α -Blocker, also anti-entzündliche Medikamente, die in das Immunsystem eingreifen, stellen hier einen großen Kostenfaktor dar. In den regionalen Analysen zeigte sich ein deutlicher Ost-West-Unterschied bei den Pro-Kopf-Arzneimittelumsätzen (in den neuen Bundesländern sind die Ausgaben deutlich höher als in den alten Bundesländern). Biosimilars, also die Zweitanbieterpräparate von biotechnologischen Arzneimitteln, bieten ähnlich wie Generika eine Möglichkeit, die Wirtschaftlichkeit im Rahmen einer Pharmakotherapie zu erhöhen, da sie etwa um ein Viertel günstiger sind als vergleichbare Referenzarzneimittel. In Bezug auf Biosimilar-Verordnungsanteile zeigten sich regional größere Unterschiede zwischen den einzelnen KV-Regionen.

Gen- und biotechnologisch hergestellte Arzneimittel werden in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen. Sie sind aus der modernen Pharmakotherapie nicht mehr wegzudenken und konnten das Therapiespektrum erweitern. Allerdings stellen die hohen Preise neuer Biologicals ein zentrales Problem im GKV-System dar. Politik und Krankenkassen sind aufgefordert, adäquate Lösungsstrategien für die Finanzierung künftiger Biological-Therapien zu entwickeln. Ob die derzeitigen ausreichend sind, bleibt abzuwarten. Neben Preisregulierungen auf Basis von Kosten-Nutzen-Bewertungen ist eine leitlinienkonforme Therapie zu fördern, in der Biologicals häufig nicht als Medikament der ersten Wahl vorgesehen sind. Um wichtige Daten zur Langzeitsicherheit von biotechnologischen Arzneimitteln zu gewinnen, erscheint es sinnvoll, möglichst viele Betroffene in entsprechende Krankheitsregister einzuschließen. Daneben sind der Marktzugang für Biosimilars, wirksame Quotenregelungen zugunsten der Biosimilars sowie die Abgabe von Re-Importen der Biologicals und Biosimilars zu fördern.

3.5 Versorgung mit Krebstherapeutika im Jahr 2010

Falk Hoffmann

Hintergrund: Onkologie und Arzneimittelversorgung

Die Onkologie ist ein Teilgebiet der Medizin, das sich mit der Prävention, Diagnostik, Therapie sowie der Nachsorge von malignen Erkrankungen beschäftigt. Solche Krebserkrankungen erlangen eine zunehmende medizinische, epidemiologische und gesundheitsökonomische Bedeutung. Dies hat verschiedene Gründe.

Einerseits nimmt die Häufigkeit von Krebserkrankungen mit höherem Lebensalter zu, wodurch auch die Zahl der Betroffenen in einer alternden Gesellschaft ansteigen wird bzw. bereits während der letzten Jahre angestiegen ist. Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts (RKI) hat die Anzahl der pro Jahr in Deutschland neu aufgetretenen Krebserkrankungen im Zeitraum zwischen 1980 und 2006 bei Frauen um 35 % und bei Männern um mehr als 80 % zugenommen. Gleicht man die unterschiedlichen Altersstrukturen der untersuchten Jahre an und berechnet altersstandardisierte Erkrankungsraten, liegen die Anstiege noch immer bei 15 % für Frauen und 23 % bei Männern (RKI, 2010). Laut Schätzungen des RKI lebten im Jahr 2006 insgesamt etwa 1,4 Millionen aller 82 Millionen Bundesbürger mit einer Krebserkrankung, deren Diagnose innerhalb der letzten fünf Jahre gestellt wurde.

Andererseits wurden und werden vor allem in der Onkologie sowie in der Therapie von Autoimmunerkrankungen innovative und oft hochpreisige Spezialpräparate oder Biopharmazeutika eingeführt, die einen erheblichen Anteil an der stetigen Zunahme der Arzneimittelausgaben während der letzten Jahre in Deutschland haben. Vergleicht man beispielsweise, wie es das arznei-telegramm kürzlich getan hat, die umsatzstärksten Arzneimittel der Jahre 1997 und 2007 in der GKV, dann fällt ein deutli-

cher Wandel des Marktes auf. Während im Jahr 1997 noch Medikamente zur Behandlung der „großen“ Volkskrankheiten wie Bluthochdruck oder Diabetes den Umsatz dominierten, sind es heute vergleichsweise teure Mittel, die für seltene Erkrankungen eingesetzt werden (a-t, 2008). Auf Basis der Industrieumsatzzahlen war im Jahr 2010 nach Humira® und Enbrel®, zwei Gegenspielern des Entzündungsmediators Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), das Krebsmittel Glivec® führend (s. Tabelle 2.2.4). Ein deutliches Indiz für die vergleichsweise hohen Kosten ist, dass sich diese Mittel nach der Anzahl Verordnungen nur auf den Plätzen 2.224, 2.206 und 3.801 finden. Jürgen Bausch, ehemaliger Vorsitzender der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen, beschreibt diese Entwicklung prägnant damit, dass die Herstellerabgabepreise vieler wichtiger Generika mittlerweile „auf einem Niveau unterhalb der Kosten von einer Tüte Gummibärchen liegen“. Andererseits stehen dem extrem hohe Kosten von Spezialpräparaten gegenüber, die „selbst der ‚begüterte‘ Patient im Notfall niemals aus der eigenen Tasche bezahlen könnte“ (Bausch, 2007). Hinzu kommt, dass für viele dieser „neuen“ Medikamente in der Onkologie zum Zeitpunkt der Zulassung nur unzureichende Daten zum Nutzen-Schaden-Verhältnis bzw. zu patientenrelevanten Endpunkten (insbesondere Überleben, Beschwerden und Lebensqualität), vor allem auch bei älteren Patienten vorliegen (a-t, 2011; Ludwig, 2008).

Zytostatika werden vor allem zur Behandlung von Krebs im Rahmen einer Chemotherapie eingesetzt. Klassischerweise werden diese Mittel wegen der höheren Bioverfügbarkeit intravenös (parenteral) verabreicht. In den letzten Jahren wurden jedoch zahlreiche oral anwendbare Krebstherapeutika entwickelt, die auch zunehmend zum Einsatz kommen. Orale haben im Vergleich zu parenteralen Krebsmitteln für den Patienten den Vorteil, dass in der Regel Krankenhausaufenthalte bzw. kontinuierliche Arztbesuche zur Verabreichung entfallen und injektionsbedingte Komplikationen (wie z.B. Infektionen an der Einstichstelle) vermieden werden. Allerdings legen verschiedene Studien nahe, dass Patienten orale Krebstherapeutika nur dann bevorzugen, wenn keine Unterschiede in der Wirksamkeit

und Verträglichkeit zur parenteralen Anwendung existieren (Banna et al., 2010; Pfeiffer et al., 2006). Bei oralen Mitteln kann allerdings die Therapietreue dieser für den Patienten oft belastenden Behandlung zu einem größeren Problem werden, da der Arzt die Verabreichung nicht mehr unmittelbar vornimmt und kontrollieren kann (Banna et al., 2010). Hinzu kommt, dass für viele wichtige Präparate noch keine oralen Alternativen verfügbar sind.

In diesem Beitrag soll sowohl die Versorgung mit oralen wie auch mit parenteralen Krebstherapeutika für das Jahr 2010 untersucht werden. Gerade im Bereich der Zytostatika-Rezepturen besteht durch neue gesetzliche Rahmenbedingungen erstmalig die Möglichkeit für solche Auswertungen.

Auswertungen zu oralen Krebstherapeutika

Als Grundgesamtheit für die folgenden Analysen dienten alle Versicherten der BARMER GEK, die im Jahr 2010 mindestens einen Tag versichert waren. Für diese Personen wurden alle Verordnungen mit dem ATC-Code L01 (Antineoplastische Mittel) mit oralen Darreichungsformen (Dragees, Filmtabletten, Kapseln, Tabletten) selektiert.

Eine Verordnungsübersicht über diesen Indikationsbereich ist in Tabelle 3.5.1 dargestellt. Lediglich 0,1% aller insgesamt im Jahr 2010 in der BARMER GEK verordneten Packungen waren orale Krebstherapeutika. Allerdings entfallen auf diese Präparate bereits Kosten von fast 113 Mio. Euro, was 2,9% der Arzneimittelausgaben im Jahr 2010 ausmacht. Diese Zahlen verdeutlichen das „systemsprengende Potenzial“ dieser Mittel (Bausch, 2007): Eine Tagesdosis kostet durchschnittlich 63,33 Euro.

Tabelle 3.5.1 Verordnung oraler Krebstherapeutika in der BARMER GEK 2010

Präparat	Wirkstoff	Packungen (Anteil in %)	Umsatz in € (Anteil in %)	Kosten je DDD (in €)
Stickstofflost-Analoga				
Leukeran	Chlorambucil	1.502 (2,0 %)	68.713 (0,1 %)	1,50
Endoxan	Cyclophosphamid	1.032 (1,3 %)	40.375 (0,0 %)	1,18
Ixoten	Trofosfamid	981 (1,3 %)	491.348 (0,4 %)	30,05
Alkeran	Melphalan	427 (0,6 %)	28.363 (0,0 %)	1,24
Alkylsulfonate				
Ovastat	Treosulfan	207 (0,3 %)	254.054 (0,2 %)	58,40
Myleran	Busulfan	67 (0,1 %)	3.786 (0,0 %)	1,16
Nitrosoharnstoffe				
Cecenu	Lomustin	58 (0,1 %)	39.185 (0,0 %)	3,07
Andere alkylierende Mittel				
Temodal	Temozolomid	7.888 (10,3 %)	11.263.922 (10,0 %)	105,28
Temozolomid HEXAL	Temozolomid	563 (0,7 %)	702.334 (0,6 %)	93,05
Temomedac	Temozolomid	508 (0,7 %)	574.233 (0,5 %)	88,74
Temozolomid TEVA	Temozolomid	224 (0,3 %)	298.173 (0,3 %)	92,71
Temozolomid-ratiopharm	Temozolomid	78 (0,1 %)	98.076 (0,1 %)	92,59
Temozo cell	Temozolomid	42 (0,1 %)	44.555 (0,0 %)	91,36
Temozolomid Hospira	Temozolomid	4 (0,0 %)	6.571 (0,0 %)	91,86
Purin-Analoga				
Puri-Nethol	Mercaptopurin	5.659 (7,4 %)	434.273 (0,4 %)	6,91
Mercaptopurin Medice	Mercaptopurin	127 (0,2 %)	10.947 (0,0 %)	9,70
Thioguanin-GSK	Tioguanin	295 (0,4 %)	35.062 (0,0 %)	28,52
Pyrimidin-Analoga				
Xeloda	Capecitabin	12.574 (16,4 %)	6.254.210 (5,5 %)	28,10
UFT	Tegafur, Kombinationen	115 (0,1 %)	66.777 (0,1 %)	22,40
Vinka-Alkaloide und Analoga				
Navelbine	Vinorelbin	2.721 (3,5 %)	1.033.871 (0,9 %)	89,69
Podophylotoxin-Derivate				
Vepesid	Etoposid	165 (0,2 %)	127.151 (0,1 %)	26,33
Lastet	Etoposid	26 (0,0 %)	12.956 (0,0 %)	24,92
Anthracycline und verwandte Substanzen				
Zavedos/oral	Idarubicin	80 (0,1 %)	23.500 (0,0 %)	88,14
Methylhydrazine				
Natulan	Procarbazin	375 (0,5 %)	140.957 (0,1 %)	27,08

Tabelle 3.5.1 Fortsetzung

Präparat	Wirkstoff	Packungen (Anteil in %)	Umsatz in € (Anteil in %)	Kosten je DDD (in €)
Proteinkinase-Inhibitoren				
Glivec	Imatinib	5.630 (7,3 %)	36.611.692 (32,4 %)	141,89
Tarceva	Erlotinib	3.887 (5,1 %)	9.644.707 (8,5 %)	88,64
Sutent	Sunitinib	2.936 (3,8 %)	13.990.382 (12,4 %)	171,17
Tyverb	Lapatinib	2.283 (3,0 %)	3.658.312 (3,2 %)	114,46
Nexavar	Sorafenib	1.465 (1,9 %)	7.173.557 (6,4 %)	174,88
Tasigna	Nilotinib	751 (1,0 %)	4.048.833 (3,6 %)	192,54
Afinitor	Everolimus	705 (0,9 %)	3.431.154 (3,0 %)	165,40
Iressa	Gefitinib	600 (0,8 %)	2.084.359 (1,8 %)	115,80
Sprycel	Dasatinib	542 (0,7 %)	2.946.265 (2,6 %)	251,89
Votrient	Pazopanib	116 (0,2 %)	416.595 (0,4 %)	155,16
Andere antineoplastische Mittel				
Litalir	Hydroxycarbamid	9.710 (12,7 %)	1.964.144 (1,7 %)	7,08
Syrea	Hydroxycarbamid	4.981 (6,5 %)	810.768 (0,7 %)	6,00
Hydroxycarbamid HEXAL	Hydroxycarbamid	541 (0,7 %)	92.419 (0,1 %)	5,98
Siklos	Hydroxycarbamid	19 (0,0 %)	18.697 (0,0 %)	57,40
Xagrid	Anagrelid	4.964 (6,5 %)	2.818.338 (2,5 %)	22,71
Estramustin HEXAL	Estramustin	877 (1,1 %)	222.373 (0,2 %)	6,53
Multosin	Estramustin	94 (0,1 %)	30.656 (0,0 %)	7,30
Estracyt	Estramustin	43 (0,1 %)	7.004 (0,0 %)	6,90
Estramustin Uropharm	Estramustin	36 (0,0 %)	10.637 (0,0 %)	6,45
Medactin	Estramustin	34 (0,0 %)	10.863 (0,0 %)	6,39
EstraCept Pharmacept	Estramustin	25 (0,0 %)	7.960 (0,0 %)	7,08
Cellmustin	Estramustin	12 (0,0 %)	3.941 (0,0 %)	7,17
Targretin	Bexaroten	259 (0,3 %)	508.644 (0,5 %)	141,40
Lysodren	Mitotan	244 (0,3 %)	227.725 (0,2 %)	46,66
Hycamtin	Topotecan	106 (0,1 %)	58.786 (0,1 %)	64,60
Vesanoid	Tretinoin	92 (0,1 %)	32.555 (0,0 %)	28,31
Onsenal	Celecoxib	34 (0,0 %)	5.258 (0,0 %)	5,15
Gesamt		76.703	112.890.017	63,33

Betrachtet man zunächst die Anzahl Verordnungen, so wird ersichtlich (s. Tabelle 3.5.1), dass fast die Hälfte der Packungen auf die drei Wirkstoffe Hydroxycarbamid (Litalir[®] u.a.), Capecitabin (Xeloda[®]) und Temozolomid (Temodal[®] u.a.) entfällt. Hydroxycarbamid wurde bereits 1968 in den Markt eingeführt und gehört damit zu den „klassischen“ oralen Zytostatika. Die Präparate Litalir[®], Syrea[®] sowie Hydroxycarbamid HEXAL[®] sind zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) und bei essentieller Thrombozythämie oder Polycythämia vera mit hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen zugelassen und weisen Tagestherapiekosten von etwa sechs bis sieben Euro auf. Das im Jahr 2008 eingeführte Präparat Siklos[®], welches ebenfalls den Wirkstoff Hydroxycarbamid enthält, ist ausschließlich zur Behandlung der Sichelzellanämie zugelassen und hat unverständlicherweise etwa acht mal so hohe Tagestherapiekosten. Capecitabin wurde 2001 eingeführt und ist eine Vorstufe (Prodrug) von 5-Fluorouracil (5-FU), die im Tumor in die aktive Substanz umgewandelt wird. Im Vergleich zu 5-FU ist dieses Mittel jedoch nicht parenteral, sondern oral als Tablette anwendbar. Bezüglich der Häufigkeit und der Schwere der unerwünschten Wirkungen schneidet es allerdings nicht besser ab als 5-FU (Pfeiffer et al., 2006). Temozolomid wurde 1999 eingeführt und ist zur Behandlung von Gliomen (Hirntumoren) zugelassen. Seit Mitte des Jahres 2010 sind Generika mit diesem Wirkstoff auf dem Markt verfügbar, die deutlich niedrigere Tagestherapiekosten aufweisen. Im Vergleich beispielsweise zu dem häufig eingesetzten Originalpräparat Temodal 100 mg, 20 Stück zu 3.245,92 Euro kosten austauschbare Generika bzw. Reimporte pro Packung aktuell bis zu fast 500 Euro weniger (Stand: 01.05.2011).

Bezüglich des Umsatzes ergibt sich ein deutlich anderes Bild: Hier entfallen auf die Proteinkinase-Inhibitoren (Tyrosinkinaseinhibitoren, TKIs) bereits etwa drei Viertel der Ausgaben (74,4 %), obwohl sie nur etwa ein Viertel der Verordnungen ausmachen. Seit der Markteinführung von Imatinib (Glivec[®]) im Jahr 2001 ist die Zahl der als „small molecules“ bzw. „targeted therapy“ gezielt in die Mechanismen der Tumorentstehung und

-ausbreitung einwirkenden TKIs stetig gestiegen. Durch die Neueinführung von Pazopanib (Votrient®) im Juli 2010 zur Erstlinien-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wurden insgesamt zehn verschiedene orale TKIs im Verordnungsjahr 2010 in der BAR-MER GEK eingesetzt. Mit Temsirolimus (Torisel®) steht noch ein weiterer Wirkstoff dieser Gruppe zur parenteralen Anwendung zur Verfügung. Eine durchschnittliche Tagestherapie kostet in dieser Gruppe zwischen 88,64 Euro (Tarceva®, Wirkstoff: Erlotinib) und bis zu 251,89 Euro (Sprycel®, Wirkstoff: Dasatinib). Mit etwa 36,6 Mio. Euro Umsatz, was bereits fast einem Drittel der Ausgaben für orale Krebstherapeutika entspricht, „sticht“ allerdings Glivec® deutlich aus dieser Gruppe heraus. Nachdem dieses Präparat 2001 zur Behandlung der CML zugelassen wurde, sind mittlerweile zahlreiche weitere Indikationen hinzugekommen, so dass sich dieses eigentlich für wenige seltene Erkrankungen (Orphan Diseases) zugelassene Mittel zum „Orphan Blockbuster“ entwickelt hat. Allein die mittlerweile zweistellige Anzahl verschiedener verfügbarer TKIs macht deutlich, dass sich die pharmazeutischen Hersteller in der Erforschung neuer Wirkstoffe immer mehr auf den Markt mit teuren Nischenprodukten konzentrieren (AMB, 2008).

Und wie teuer die Jahrestherapiekosten für TKIs tatsächlich sind, ist in Tabelle 3.5.2 dargestellt. Die Ausgaben von 36,6 Mio. Euro für Glivec® verteilen sich insgesamt nur auf 1.126 Patienten. Daraus ergeben sich durchschnittliche Jahrestherapiekosten von 32.514,82 Euro pro Person. Betrachtet man den Median, der angibt, welche Kosten maximal von der Hälfte der Patienten verursacht werden und der wesentlich „unanfälliger“ gegenüber statistischen Ausreißern ist, liegt dieser bei 38.560,38 Euro. Betrachtet man verschiedene Patientengruppen (z.B. nach Alter und Geschlecht oder nahezu durchgängig Versicherten) fallen nur geringfügige Unterschiede auf. Dies trifft auch auf die anderen untersuchten häufig eingesetzten TKIs zu. Auffällig ist allerdings, dass lediglich 69,9% der mit Tarceva® (Wirkstoff: Erlotinib) Behandelten in allen vier Quartalen des Jahres versichert waren. Dies ist sicherlich darauf zurückzuführen, dass

dieses Mittel beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom eingesetzt wird und dieser Krebs eine vergleichsweise schlechte Prognose hat, d.h. die Betroffenen versterben nach relativ kurzer Zeit. Interessant ist auch, dass die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten für die übrigen betrachteten TKIs teils deutlich niedriger liegen als für Glivec®. Trotz ebenfalls hoher Kosten pro DDD werden diese Wirkstoffe insgesamt über kürzere Perioden verordnet, möglicherweise weil die Dauer der Anwendung in den Empfehlungen klarer begrenzt ist als bei Glivec®.

Tabelle 3.5.2 Jahrestherapiekosten und verordnete DDD für Tyrosinkinaseinhibitoren in der BARMER GEK 2010

Präparat (Wirkstoff)	Anzahl Versicherte	Jahrestherapiekosten		Anzahl DDD	
		Mittelwert (in €)	Median (Q50, in €)	Mittelwert	Median (Q50)
Glivec (Imatinib)	n=1.126	32.514,82	38.560,38	229,2	270,0
mind. 1 Tag pro Quartal versichert	n=1.096	33.045,68	40.554,20	232,9	288,0
Männer	n=509	33.521,04	40.582,96	236,5	288,0
Frauen	n=617	31.684,73	34.485,20	223,1	240,0
0 bis 49 Jahre	n=219	31.225,49	32.306,57	219,5	216,0
50 bis 59 Jahre	n=192	35.344,94	40.599,20	249,3	288,0
60 bis 69 Jahre	n=291	33.314,51	40.584,20	235,5	288,0
70 bis 79 Jahre	n=303	33.170,51	40.584,20	234,1	288,0
80+ Jahre	n=121	26.792,49	30.409,47	186,8	216,0
Tarceva (Erlotinib)	n=1.111	8.681,10	5.856,48	97,9	72,0
mind. 1 Tag pro Quartal versichert	n=777	10.047,36	7.184,94	113,3	72,0
Sutent (Sunitinib)	n=577	24.246,76	21.713,52	141,6	126,4
mind. 1 Tag pro Quartal versichert	n=492	26.341,17	22.321,77	153,9	128,6
Tyverb (Lapatinib)	n=283	12.926,90	9.669,78	112,9	84,0
mind. 1 Tag pro Quartal versichert	n=219	14.551,53	11.281,41	127,2	98,0

Zytostatikarezepturen und die 15. AMG-Novelle

Im Zuge der 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) traten zum Januar 2010 wichtige Veränderungen bei der Abrechnung und Preisbildung von parenteralen Zytostatika-Rezepturen sowie weiteren parenteralen Rezepturen (dies sind beispielsweise Schmerzmittel, Ernährungslösungen, Antibiotika) in Kraft. Solche Nicht-Fertigarzneimittel werden in Apotheken in speziell dazu ausgestatteten Räumen hergestellt (z.B. durch Auflösen der entsprechenden Präparate in Kochsalzlösung), an den Arzt geliefert und dort verabreicht. Bis zum Jahr 2009 existierten noch deutliche Unterschiede zwischen der Abrechnung solcher Nicht-Fertigarzneimittel und den im ambulanten Bereich überwiegend eingesetzten und in abgabefertigen Packungen angebotenen Fertigarzneimitteln.

Jedes marktverfügbare Fertigarzneimittel ist mit einer eindeutigen siebenstelligen Pharmazentralnummer (PZN) gekennzeichnet. Diese wird nach Abgabe durch die Apotheke auf die entsprechend dafür vorgesehene Stelle des Rezeptes gedruckt. Bei der späteren elektronischen Erfassung der in Papierform vorliegenden Rezepte, die heutzutage mehrheitlich in Rechenzentren stattfindet, werden als einzige Information über das Arzneimittel neben dem Preis und der Anzahl abgegebener Packungen lediglich die PZN erfasst (für eine detaillierte Darstellung zum Weg des Rezeptes und der Entstehung der Informationen in Routinedaten s. Hoffmann et al., 2008a). Über entsprechende Referenzlisten lassen sich allerdings weitere Informationen zum Arzneimittel gewinnen (z.B. Artikelname, Packungsgröße, Darreichungsform, Hersteller, Preis) und ermöglichen beispielsweise auch Auswertungen wie diesen Report. In Apotheken hergestellte Nicht-Fertigarzneimittel werden über sogenannte Sonder-PZN abgerechnet. Die verschiedenen Sonder-PZN können der Technischen Anlage 1 zur Vereinbarung über die Übermittlung von Daten im Rahmen der Arzneimittelabrechnung gemäß § 300 SGB V entnommen werden (TA 1, 2010). In der Apotheke hergestellte Zubereitungen mit Zytostatika-Rezepturen werden über das Sonderkennzeichen 9999092 abgerechnet. Im

September 2010 wurde für individuell hergestellte parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (wie z.B. dem bei Brustkrebs eingesetzten Herceptin®) die Sonder-PZN 2567478 eingeführt.

Bis zum Jahr 2009 waren bei der Abrechnung solcher individuell hergestellten Rezepturen neben dem Preis und der entsprechenden Sonder-PZN in der Regel keinerlei weitere Informationen zu den eingearbeiteten Medikamenten vorhanden. In den Apotheken wurde die entsprechende Sonder-PZN auf das Rezept gedruckt und nur diese wurde elektronisch erfasst. Durch die Änderungen der 15. AMG-Novelle müssen den Krankenkassen seit Januar 2010 auch die PZN der tatsächlich verwendeten Fertigarzneimittel übermittelt werden. Dazu werden von der Apotheke auf das Rezept weiterhin die Sonder-PZN und der jeweilige Preis sowie zusätzlich eine 40-stellige Prüfsumme und eine 9-stellige Transaktionsnummer gedruckt. Mit der Weitergabe der Rezepte sind dem Rechenzentrum von der Apotheke zusätzlich die elektronischen Datensätze, in denen sich die PZN der eingearbeiteten Fertigarzneimittel befinden, parallel zu den Rezepten zu übermitteln. Über diese Ziffern können dann die erfassten Rezeptinformationen mit den elektronischen Zusatzdaten verknüpft werden. Weitere Änderungen zum Januar 2010 betrafen die Preisbildung. Fertigarzneimittel, die in Zytostatika-Rezepturen eingearbeitet wurden, sind seitdem von den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung (AM-PreisV) befreit und alle Apotheken können beim Einkauf Barrabatte aushandeln (für eine umfassendere Darstellung aller Neuregelungen sowie deren Bewertung für die ambulante Versorgung s. Hoffmann & Windt, 2010 sowie Hoffmann et al., 2011).

Insgesamt fehlte aufgrund der bis ins Jahr 2009 geltenden Regelungen weitestgehend die Transparenz über das Versorgungssegment der Zytostatika-Rezepturen. Bekannt ist jedoch, dass der Umsatz für die in Apotheken hergestellten Nicht-Fertigarzneimittel in der GKV im Laufe der letzten etwa 15 Jahre auffällig zugenommen hat. Dieser Umsatz lag im Jahr 1993 noch bei 851 Mio. Euro und stieg nahezu linear auf 4,4 Mrd.

Euro im Jahr 2009 an (Anstieg um 420% im Vergleich zum Jahr 1993) (Schwabe & Paffrath, 1994; 2010). Im selben Zeitraum nahm der Fertigarzneimittelumsatz von 15,1 Mrd. Euro lediglich auf 28,5 Mrd. Euro zu (Anstieg um 89% im Vergleich zum Jahr 1993). Im Jahre 2009 machten Zytostatika-Zubereitungen (1.709,3 Mio. Euro) mit 38,6% den mit Abstand größten Umsatzanteil der Nicht-Fertigarzneimittel aus (Schwabe & Paffrath, 2010). Leider fehlen in den Vorjahren des Arzneiverordnungs-Reportes solche Aufschlüsselungen, allerdings ist es eher unwahrscheinlich, dass z.B. Hilfsmittel einen so starken Kostenanstieg verursachten. Sehr viel wahrscheinlicher ist, dass neben In-vitro-Diagnostika vor allem Zytostatika-Rezepturen für diesen Anstieg verantwortlich sind. Aufgrund der Relevanz des Themas und der Tatsache, dass den Krankenkassen selbst die Originalrezepte sowie die eingescannten Belege (sog. Images) aller Rezepte vorliegen, konnten wir bereits für den letztjährigen Report eine Stichprobe von fast 1.000 solcher Rezepte sichten, auswerten und den Verordnungstext erheben lassen (s. Hoffmann & Windt, 2010). Im folgenden Abschnitt legen wir erstmalig umfassende Daten zur Versorgung mit parenteralen Krebstherapeutika im ambulant-ärztlichen Bereich vor.

Auswertungen zu parenteralen Krebstherapeutika

Da die entsprechenden Daten zu individuell hergestellten Rezepturen zum aktuellen Zeitpunkt ausschließlich für das Versichertenklientel der ehemaligen GEK vollständig vorliegen (zum Zeitpunkt der Vereinigung im Januar 2010 entsprach dies 1,8 Millionen Versicherten), beschränken wir uns für die folgenden Auswertungen ausschließlich auf dieses Kollektiv. Eingeschlossen wurden auch hier nur Verordnungen von Personen, die im Jahr 2010 mindestens einen Tag versichert waren. Berücksichtigt wurden alle parenteralen Darreichungsformen (Ampullen, Fertigspritzen, Infusionsflaschen, Injektionsflaschen, Trockenampullen) mit dem ATC-Code L01 (Antineoplastische Mittel), unabhängig davon, ob sie als Fertigarzneimittel abgerechnet oder in eine Rezeptur eingearbeitet wurden. Bei den Rezepturen wird zwar mittlerweile jedes eingearbeitete Fertigarzneimittel

einzelner erfasst, allerdings sind durch die individuelle Dosierung und milligrammgenaue Abrechnung ganz verschiedene Szenarien möglich. Dabei kann die Kombination mehrerer (angebrochener) Präparate, die von verschiedenen Herstellern stammen können, oder die Stückelung einer größeren Ampulle erfolgen, was einmal mehrere und andererseits lediglich eine Position zur Folge hat (bei möglicherweise gleichem Wirkstoffgehalt). Zudem ist die milligrammgenaue Abrechnung bisher nicht immer nach einem einheitlichen Muster erfolgt, wie die exemplarische Sichtung von Rezepten ebenfalls ergab. Da weiterhin fast ausschließlich ein Wirkstoff pro Rezeptur eingearbeitet wird (nur vier Rezepturen enthielten zwei Wirkstoffe), haben wir auf Wirkstoffebene ausgewertet und folgendes Vorgehen gewählt: Für die Rezepturen wurden die eingearbeiteten Wirkstoffe ermittelt und jeder Wirkstoff unabhängig von der Anzahl Positionen bzw. der Milligrammzahl als genau eine Packung gezählt. Der Preis wurde ebenfalls für die gesamte Rezeptur ermittelt. Bei Fertigarzneimitteln ging die abgerechnete Anzahl Packungen allerdings in die Berechnungen ein.

Bei den Verordnungen (insgesamt 61.080 davon 73,2% aus öffentlichen und 26,8% aus Krankenhaus-Apotheken) zeigt sich auch für parenterale Krebstherapeutika eine erhebliche Konzentration: allein drei Wirkstoffe machen über ein Drittel und sieben bereits über 50% der Verordnungen aus (s. Tabelle 5.3.3). Am häufigsten wird Fluorouracil (5-FU) verordnet, das bei Magen-, Darm-, Brust- und Bauchspeicheldrüsenkrebs indiziert ist. An zweiter Stelle folgt Mistelkraut, welches zur palliativen Therapie bei Krebs eingesetzt wird. Die Grundlage für diese Empfehlung geht auf die Anthroposophie Rudolf Steiners zurück. Ein patientenrelevanter Nutzen von Mistelpräparaten auf die Prognose oder Lebensqualität von Tumorpatienten konnte allerdings bisher nicht in hochwertigen klinischen Studien belegt werden (Umbreit, 2011). Trotzdem sind nicht verschreibungspflichtige, auf Mistellektin standardisierte Mistelpräparate durch den Gemeinsamen Bundesausschuss auf die Liste der ausnahmsweise zu Lasten der GKV ordnungsfähigen Medikamente (nach § 34 Abs. 1 SGB V) gesetzt worden. Auf dem dritten und fünften Rang finden sich mit

Trastuzumab (Herceptin®) und Bevacizumab (Avastin®) zwei monoklonale Antikörper. Insgesamt verursachen auch die monoklonalen Antikörper erhebliche Kosten, auf sie entfallen 48,1 % des Umsatzes für parenterale Krebstherapeutika, aber lediglich 18 % der Verordnungen. Verordnungen mit Trastuzumab bzw. Bevacizumab kosten durchschnittlich 1.865 Euro bzw. 1.962 Euro.

Tabelle 3.5.3 Verordnungen von parenteralen Krebstherapeutika in der ehemaligen GEK 2010*

Wirkstoff (Anteil davon Rezepturen)	Verordnungen			Umsatz	
	Anzahl	Anteil in %	Kumulativer Anteil	in €	Anteil in %
Fluorouracil (99,2%)	11.360	18,6%	18,6%	1.789.076	4,1%
Mistelkraut (0%)	5.132	8,4%	27,0%	541.519	1,2%
Trastuzumab (77,5%)	4.045	6,6%	33,6%	7.544.020	17,1%
Gemcitabin (98,6%)	3.748	6,1%	39,8%	1.601.255	3,6%
Bevacizumab (79,1%)	3.205	5,2%	45,0%	6.286.767	14,3%
Cyclophosphamid (99,8%)	2.969	4,9%	49,9%	282.762	0,6%
Docetaxel (97,0%)	2.839	4,6%	54,5%	3.974.994	9,0%
Oxaliplatin (99,8%)	2.681	4,4%	58,9%	2.029.822	4,6%
Irinotecan (99,9%)	2.499	4,1%	63,0%	1.403.422	3,2%
Paclitaxel (99,6%)	2.210	3,6%	66,6%	2.259.926	5,1%
Rituximab (77,0%)	1.931	3,2%	69,8%	5.018.926	11,4%
Carboplatin (99,7%)	1.748	2,9%	72,6%	600.422	1,4%
Epirubicin (99,7%)	1.650	2,7%	75,3%	945.580	2,1%
Cisplatin (97,0%)	1.561	2,6%	77,9%	212.736	0,5%
Vinorelbin (100%)	1.465	2,4%	80,3%	297.310	0,7%
Cetuximab (74,3%)	1.454	2,4%	82,7%	1.525.389	3,5%
Bortezomib (92,0%)	1.343	2,2%	84,9%	1.717.389	3,9%
Doxorubicin (99,1%)	1.246	2,0%	86,9%	686.494	1,6%
Methotrexat (14,3%)	1.058	1,7%	88,6%	100.996	0,2%
Etoposid (100%)	854	1,4%	90,0%	185.203	0,4%

* bei 4 Rezepturen wurden jeweils 5-FU in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan verordnet, diese Verordnungen gehen dann doppelt ein.

Betrachtet man weiterhin den Anteil der Verordnungen, der als Nicht-Fertigarzneimittel erfolgt (s. Tabelle 5.3.3, linke Spalte), fallen bei vielen Wirkstoffen (z.B. Fluorouracil, Gemcitabin, Cyclophosphamid) sehr hohe Anteile an Rezepturen von weit über 90 % auf. Lediglich Mistelkraut (0 %) sowie Methotrexat (14,3 %) weisen deutlich andere Werte auf. Mistelpräparate werden von den Patienten meist sogar selbst subkutan injiziert und Methotrexat wird neben der Tumortherapie mittlerweile für eine Reihe anderer Indikationen eingesetzt (zugelassen ist es auch zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis vulgaris).

Fazit

Krebstherapeutika, und dabei vor allem die neueren Mittel, sind insgesamt mit sehr hohen Kosten verbunden und zeigen über die letzten Jahre steigende Verordnungszahlen. Besonders die Tyrosinkinase-Inhibitoren weisen bei vergleichsweise wenigen versorgten Patienten extrem hohe Jahrestherapiekosten mit „systemsprengendem Potenzial“ für die sozialen Sicherungssysteme auf (Bausch, 2007). Bei den parenteralen Krebstherapeutika konnten erstmalig umfangreiche Analysen zu eingearbeiteten Präparaten erfolgen. Auch hier zeigte sich eine erhebliche Konzentration der Verordnungszahlen bzw. Kosten auf wenige Wirkstoffe. Die weitere Entwicklung in diesem Bereich (z.B. auch bezüglich der Verschiebung zwischen ambulantem und stationärem Sektor) sollte in den nächsten Jahren weiter beobachtet werden.

Wenn auch die neuen gesetzlichen Rahmenbedingungen und Entwicklungen im Bereich der Versorgung mit Krebsmitteln zweifelsohne mehr Transparenz schaffen und mögliche Schlupflöcher für „Gewinnoptimierungsstrategien“ der Apotheken geschlossen haben (s. Hoffmann & Windt, 2010), bergen sie neue Probleme. Obwohl jetzt die Apotheken Preise für parenterale Zytostatika verhandeln können, werden diese Rabatte nicht an die Kassen weitergegeben. Dies fördert zweifellos eine Oligopolisierung, wie die politisch gewollten exklusiven Versorgungsverträge der AOK

Berlin-Brandenburg für Zytostatikazubereitungen zeigen. Welche Probleme sich dabei ergeben können, zeigte der kürzlich bekannt gewordene „Fall Oncosachs“. Der mittlerweile von der Unternehmensgruppe GHD GesundHeits GmbH Deutschland gekaufte Leipziger Herstellungsbetrieb Oncosachs ist u.a. als Unterauftragnehmer für die Zytostatikaversorgung in 11 von 13 Losgebieten dieser AOK-Ausschreibung verantwortlich. Zudem soll das Unternehmen Onkologen bis zu 300 Euro pro Chemotherapie angeboten haben, wenn Patienten für eine wissenschaftlich fragwürdige Anwendungsbeobachtung nur mit Rezepturen von Oncosachs versorgt werden (Grill, 2011). Auch die vom Bundesgesundheitsministerium geplante Novellierung der Apothekenbetriebsordnung, nach der die Arzneimittelherstellung in öffentlichen Apotheken den Qualitätsstandards der Pharmaindustrie entsprechen müsste, könnte die Anzahl der Zytostatika herstellenden Apotheken reduzieren (Stadler, 2011). Statt also eine wohnortnahe Versorgung zu stärken, wie immer wieder gefordert wird (Glaeske & Rehrmann, 2010), fördern diese aktuellen Entwicklungen viel mehr eine Zentralisierung. Es lassen sich allerdings nur durch eine wohnortnahe Versorgung kurzfristige Änderungen im Therapieregime umsetzen sowie lange Transportwege vermeiden (die möglicherweise den nicht ohne Grund oft als Trockensubstanzen vorliegenden Präparaten selber „schaden“ können) und damit eine kurze Zeitspanne zwischen Herstellung und Anwendung sicherstellen. Diese Aspekte unterstreichen, dass politische Entscheidungen nicht ausschließlich ökonomischen Maximen folgen dürfen bzw. keinesfalls ohne Abschätzung möglicher Auswirkungen getroffen werden sollten. Dies gilt besonders in einem so emotional besetzten und für ein Überleben wichtigen Bereich wie der Versorgung mit Krebstherapeutika.

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	Die 20 meistverkauften Schlafmittel nach Packungsmengen im Jahre 2010	11
Tabelle 1.2	Die 15 meistverkauften Tranquilizer nach Packungsmengen im Jahre 2010	14
Tabelle 1.3	Die meistverkauften Antidepressiva vom SSRI-Typ	22
Tabelle 2.2.1	Kennzahlen der Jahre 2009 und 2010 für die BARMER GEK-Versicherten	28
Tabelle 2.2.2	Übersicht der Altersverteilungen bei der BARMER GEK und der GKV im Jahr 2010	31
Tabelle 2.2.3	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2010 (Top 20) nach Ausgaben	33
Tabelle 2.2.4	Industrieumsätze der führenden Arzneimittel in Deutschland im Jahr 2010	35
Tabelle 2.2.5	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2010 (Top 20) nach Anzahl der Verordnungen	41
Tabelle 2.2.6	Führende Arzneimittel der BARMER GEK im Jahr 2010 (Top 20) nach Anzahl der verordneten DDD	42
Tabelle 2.2.7	Verordnete DDD pro Versichertem und Ausgaben pro DDD der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht in 2010	46
Tabelle 2.2.8	Zusammenfassung der Ausgabensteigerungen und Ausgabensenkungen der BARMER GEK im Jahr 2010	49
Tabelle 2.2.9	Markteinführung innovativer Arzneistoffe mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe	51
Tabelle 2.2.10	Anzahl verordneter Packungen nach Packungsgrößen in der Jahren 2009 und 2010 der BARMER GEK	53
Tabelle 2.2.11	Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2010	55
Tabelle 3.1.1	Anzahl durchgängig Versicherte aufgeteilt nach Geschlecht, Alkoholabhängigkeit und Benzodiazepin-Verordnung	62
Tabelle 3.1.2	Führende Benzodiazepin-Derivate und -Verwandte (Top 10) bei Versicherten mit Alkoholsucht nach DDD im Jahr 2009	65

Tabelle 3.1.3	Führende Benzodiazepin-Derivate und -Verwandte (Top 10) bei Versicherten ohne Alkoholsucht nach DDD im Jahr 2009	65
Tabelle 3.2.1	Verordnungsprävalenz der Neuroleptika in der Demenz- und Kontrollkohorte im Inzidenzjahr.....	80
Tabelle 3.2.2	Verordnungsprävalenz der Neuroleptika bei Demenzerkrankten in den Jahren 2004 bis 2009 differenziert nach Alter, Geschlecht und Zuweisung zu einer Pflegestufe.....	84
Tabelle 3.3.1	Top 20 Präparate nach Packungsabsatz 2010	102
Tabelle 3.3.2	ATC-Codierung hormoneller Kontrazeptiva	103
Tabelle 3.3.3	Top 20 Hormonelle Kontrazeptiva nach Anzahl der verordneten Packungen 2010.....	108
Tabelle 3.4.1	Biological-Verordnungen nach Wirkstoffgruppen im Jahr 2010	116
Tabelle 3.4.2	Top 10 der Biological-Wirkstoffe nach Anzahl verordneter Packungen (2010).....	117
Tabelle 3.4.3	Top 10 der Biological-Wirkstoffe nach Umsatz (2010)	117
Tabelle 3.4.4	Biosimilar-Anteile in der BARMER GEK im Jahr 2010	124
Tabelle 3.4.5	Biological-Verordnungen und Biosimilar-Anteile nach KV-Regionen (2010).....	126
Tabelle 3.5.1	Verordnung oraler Krebstherapeutika in der BARMER GEK 2010	133
Tabelle 3.5.2	Jahrestherapiekosten und verordnete DDD für Tyrosinkinaseinhibitoren in der BARMER GEK 2010	137
Tabelle 3.5.3	Verordnungen von parenteralen Krebstherapeutika in der ehemaligen GEK 2010.....	142

5 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1.1	Anteil älterer Menschen mit Verordnungen von Hypnotika nach Alter und Geschlecht	18
Abbildung 1.2	Verordnungsanstieg von Methylphenidat in DDD	20
Abbildung 2.1.1	Altersverteilung der Barmer GEK-Population 2010 im Vergleich zur GKV-Population 2010	27
Abbildung 2.2.1	Metamizol: Entwicklung der Verordnungen und Meldungen von Agranulozytosen 1990 bis 2010.....	39
Abbildung 2.2.2	Ausgaben der BARMER GEK pro 100 Versicherte nach Abrechnungsmonaten in Euro	44
Abbildung 2.2.3	Pro-Kopf-Verordnungen und Ausgaben in Euro pro DDD der BARMER GEK nach Alter und Geschlecht in 2010	46
Abbildung 2.2.4	Neu eingeführte Arzneimittel der Jahre 1994 bis 2009	52
Abbildung 2.2.5	Verbesserungen bei neu eingeführten Arzneimitteln der Jahre 1994 bis 2009	52
Abbildung 2.2.6	Verteilung der verordneten Packungsgrößen der BARMER GEK	54
Abbildung 2.2.7	Prozentuale Verteilung der Kosten für Versicherte der BARMER GEK mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2010	55
Abbildung 3.1.1	Anteil Versicherte mit Alkoholabhängigkeit und mindestens einer Benzodiazepin-Verordnung in 2009 nach Alter und Geschlecht.....	63
Abbildung 3.1.2	Anteil Versicherte mit und ohne Diagnose einer Alkoholsucht und mindestens einer BZD-Verordnung in 2009 nach Alter	64
Abbildung 3.2.1	Verordnungsprävalenz der Neuroleptika bei Demenzerkrankten in den Jahren 2004 bis 2009.....	83
Abbildung 3.2.2	Anteil prävalent Demenzerkrankter mit mindestens einer Verordnung eines Neuroleptikums differenziert nach der Zuweisung zu einer Pflegestufe in den Jahren 2004 bis 2009	86
Abbildung 3.3.1	Verordnungsprävalenz auf Kreisebene bei weiblichen Versicherten im Alter von 12 bis unter 16 Jahren	104
Abbildung 3.3.2	Verordnungsprävalenz auf Kreisebene bei weiblichen Versicherten im Alter von 16 bis unter 20 Jahren	105

Abbildung 3.3.3	Anteil verschiedener Verhütungsmittel nach Altersgruppe.....	107
Abbildung 3.3.4	Anteil weiblicher Versicherter mit mind. einer Verordnung hormoneller Kontrazeptiva an allen weiblichen Versicherten in Prozent.....	109
Abbildung 3.4.1	Verordnungsprävalenz bei TNF- α -Blockern nach Alter und Geschlecht der BARMER GEK (2010)	119
Abbildung 3.4.2	Umsatz mit TNF- α -Blockern pro Versichertem nach Kreisen (in Euro) der BARMER GEK (2010).....	121
Abbildung 3.4.3	Vergleich von Biosimilars und ihren Referenzprodukten: Mittlere Kosten pro verordneter Tagesdosis (DDD) der BARMER GEK (2010).....	125
Abbildung 3.4.4	Biosimilar-Anteile bei Epoetin nach KV-Regionen der BARMER GEK (2010).....	127

6 Anhangsverzeichnis

Tab. 1	Anzahl Versicherte im Jahr 2010 nach Alter (5-Jahres-Altersgruppen) und Geschlecht der BARMER GEK	150
Tab. 2	Ausgaben in Euro der BARMER GEK pro 100 Versicherte nach Abrechnungsmonaten.....	151
Tab. 3	Verordnete Tagesdosen (DDD) pro BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2009	151
Tab. 4	Anzahl Großpackungen nach ATC im Jahr 2010	152
Tab. 5	Verordnete Tagesdosen (DDD) pro BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2009 nach Alter und Geschlecht	154
Tab. 6	Anzahl Versicherte und Anzahl Versicherte mit Arzneiverordnungen für 2010 nach Alter und Geschlecht	155
Tab. 7	Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensteigerungen in 2010 im Vergleich zu 2009 mit DDD der BARMER GEK.....	156
Tab. 8	Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensenkungen in 2010 im Vergleich zu 2009 mit DDD der BARMER GEK.....	162
Tab. 9	Anteil verschiedener Verhütungsmittel am Gesamtanteil der Verhütungspräparate nach Altersgruppenin Prozent	165

Tab. 1 Anzahl Versicherte im Jahr 2010 nach Alter (5-Jahres-Altersgruppen) und Geschlecht der BARMER GEK

Alter in Jahren	Anzahl Versicherte				
	Gesamt	Männer	Anteil in %	Frauen	Anteil in %
0 bis unter 5	336.249	169.706	50,47	166.543	49,53
5 bis unter 10	365.426	192.752	52,75	172.674	47,25
10 bis unter 15	419.682	225.074	53,63	194.608	46,37
15 bis unter 20	451.967	231.119	51,14	220.848	48,86
20 bis unter 25	567.728	270.588	47,66	297.140	52,34
25 bis unter 30	556.080	260.828	46,90	295.252	53,10
30 bis unter 35	505.062	223.157	44,18	281.905	55,82
35 bis unter 40	476.490	196.344	41,21	280.146	58,79
40 bis unter 45	652.748	257.768	39,49	394.980	60,51
45 bis unter 50	743.317	289.528	38,95	453.789	61,05
50 bis unter 55	692.664	267.406	38,61	425.258	61,39
55 bis unter 60	643.580	249.568	38,78	394.012	61,22
60 bis unter 65	568.061	220.387	38,80	347.674	61,20
65 bis unter 70	577.866	216.278	37,43	361.588	62,57
70 bis unter 75	618.797	230.852	37,31	387.945	62,69
75 bis unter 80	364.888	139.976	38,36	224.912	61,64
80 bis unter 85	272.411	96.456	35,41	175.955	64,59
85 bis unter 90	180.500	45.092	24,98	135.408	75,02
90 bis unter 95	60.243	12.830	21,30	47.413	78,70
95 bis unter 100	18.071	3.115	17,24	14.956	82,76
100 und älter	2.298	306	13,32	1.992	86,68
0 bis über 100	9.074.128	3.799.130	41,87	5.274.998	58,13

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

	2009	2010	Änderung [+/-] in %
Januar	3.439,32	3.442,67	+0,10
Februar	3.097,96	3.323,90	+7,29
März	3.458,20	3.870,83	+11,93
April	3.610,91	3.703,14	+2,55
Mai	3.337,32	3.422,54	+2,55
Juni	3.379,27	3.630,19	+7,43
Juli	3.724,73	3.762,60	+1,02
August	3.229,64	3.444,50	+6,65
September	3.442,94	3.524,13	+2,36
Oktober	3.767,22	3.675,22	-2,44
November	3.614,51	3.769,80	+4,30
Dezember	3.793,31	3.780,14	-0,35
Gesamt	41.895,33	43.349,67	+3,47

Tab. 3 Verordnete Tagesdosen (DDD) pro BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2009

Alter in Jahren	DDD pro GKV-Versicherten	DDD pro BARMER GEK-Versicherten (Stand 1.7.2009 KM 6-Statistik)
0 bis unter 15	125	228
15 bis unter 20	148	216
20 bis unter 25	61	74
25 bis unter 30	80	82
30 bis unter 35	104	112
35 bis unter 40	152	150
40 bis unter 45	207	202
45 bis unter 50	302	286
50 bis unter 55	448	424
55 bis unter 60	648	597
60 bis unter 65	827	776
65 bis unter 70	1.059	940
70 bis unter 75	1.213	1.141
75 bis unter 80	1.430	1.344
80 bis unter 85	1.482	1.438
85 bis unter 90	1.504	1.467
90 und älter	1.224	1.372

Quelle: nach Fricke & Schwabe, 2010, S.937, eigene Ergänzungen

Tab. 4 Anzahl Großpackungen in der BARMER GEK nach ATC im Jahr 2010

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Packungen von N3	Anzahl Gesamt-packungen	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
C09AA01	Captopril	130.009,00	133.381,00	97,47
C07AA07	Sotalol	76.744,00	78.735,00	97,47
B01AC06	Acetylsalicylsäure	642.133,00	660.618,00	97,20
C09BA01	Captopril und Diuretika	66.277,00	68.229,00	97,14
C08DB01	Diltiazem	65.686,00	67.676,00	97,06
H03AA51	Levothyroxin, Kombinationen	493.634,00	509.921,00	96,81
L02BA01	Tamoxifen	49.091,00	50.769,00	96,69
C07AB03	Atenolol	127.960,00	132.433,00	96,62
B01AA04	Phenprocoumon	430.426,00	445.807,00	96,55
C08DA01	Verapamil	280.166,00	291.241,00	96,20
C08CA02	Felodipin	84.553,00	87.909,00	96,18
C09AA02	Enalapril	656.631,00	683.956,00	96,00
H03AA01	Levothyroxin-Natrium	2.253.797,00	2.352.474,00	95,81
C07BB02	Metoprolol und Thiazide	114.216,00	119.292,00	95,74
C07AG02	Carvedilol	254.131,00	265.886,00	95,58
N05AN01	Lithium	67.178,00	70.300,00	95,56
C01DA14	Isosorbidmononitrat	89.283,00	93.656,00	95,33
C09BA03	Lisinopril und Diuretika	143.014,00	150.231,00	95,20
C09BA02	Enalapril und Diuretika	174.321,00	183.576,00	94,96
C10AB05	Fenofibrat	52.921,00	55.782,00	94,87
L04AX01	Azathioprin	88.521,00	93.366,00	94,81
C01AA02	Acetyldigoxin	99.933,00	105.432,00	94,78
C07AB02	Metoprolol	1.878.423,10	1.986.023,10	94,58
C07BB07	Bisoprolol und Thiazide	219.434,00	232.031,00	94,57
C09AA03	Lisinopril	348.793,00	369.953,00	94,28
A05AA02	Ursodeoxycholsäure	58.345,00	61.933,00	94,21
C02AC05	Moxonidin	246.938,00	262.186,00	94,18
C09DA04	Irbesartan und Diuretika	125.222,00	133.079,00	94,10
C01DA05	Pentaerythryltetranitrat	157.587,00	167.533,00	94,06
B01AC30	Kombinationen	80.329,00	85.543,00	93,90
C01DA08	Isosorbididinitrat	126.043,00	134.687,00	93,58
C01DX12	Molsidomin	122.989,00	131.602,00	93,46
C01AA04	Digitoxin	166.559,00	178.239,00	93,45
C01BC04	Flecainid	55.122,00	59.006,00	93,42
C07AB07	Bisoprolol	1.495.006,00	1.602.019,00	93,32
C08CA13	Lercanidipin	208.338,00	223.610,00	93,17
C07AA05	Propranolol	124.492,00	133.787,00	93,05
M04AA01	Allopurinol	638.822,00	688.100,16	92,84
C09BA25	Ramipril und Hydrochlorothiazid	593.548,00	639.727,00	92,78
C07AB12	Nebivolol	190.967,00	205.961,00	92,72

Tab. 4 Fortsetzung

ATC-Code	Wirkstoff	Anzahl Packungen von N3	Anzahl Gesamtpackungen	Prozentualer Anteil von N3 an der Gesamtmenge
C09CA04	Irbesartan	83.522,00	90.389,00	92,40
C09DA03	Valsartan und Diuretika	205.684,00	222.869,00	92,29
N05AH02	Clozapin	58.513,00	63.413,00	92,27
C08CA01	Amlodipin	1.079.910,00	1.171.953,00	92,15
C09DA08	Olmesartan medoxomil und Diuretika	101.907,00	111.201,00	91,64
G04CB01	Finasterid	54.085,00	59.026,00	91,63
C09AA05	Ramipril	1.502.023,20	1.639.716,20	91,60
C09DA01	Losartan und Diuretika	81.543,00	89.089,00	91,53
C02CA04	Doxazosin	89.030,00	97.388,00	91,42
C09DA07	Telmisartan und Diuretika	99.611,00	109.136,00	91,27
C02CA06	Urapidil	51.351,00	56.681,20	90,60
C09CA08	Olmesartan medoxomil	167.007,00	184.388,00	90,57
C09BB02	Enalapril und Lercanidipin	62.181,00	68.751,00	90,44
C09DA06	Candesartan und Diuretika	210.651,00	233.113,00	90,36
C08CA08	Nitrendipin	193.226,00	213.950,00	90,31
C10BA02	Simvastatin und Ezetimib	107.061,00	118.565,00	90,30
C10AA01	Simvastatin	1.539.976,00	1.710.712,00	90,02
C02AC01	Clonidin	52.817,00	58.730,00	89,93
C10AA04	Fluvastatin	86.225,00	96.805,00	89,07
C10AA03	Pravastatin	129.652,00	145.621,00	89,03
M03BX01	Baclofen	80.057,00	90.327,20	88,63
G04CA02	Tamsulosin	293.982,00	331.904,00	88,57
C09DB01	Valsartan und Amlodipin	59.415,00	67.914,00	87,49
A10BH01	Sitagliptin	48.013,00	54.917,00	87,43
C09CA03	Valsartan	166.766,00	191.073,00	87,28
B01AC04	Clopidogrel	188.266,00	218.492,00	86,17
C09CA06	Candesartan	289.280,00	337.206,00	85,79
C09CA07	Telmisartan	86.698,00	101.139,00	85,72
C09CA01	Losartan	83.713,00	97.773,00	85,62
C01BD01	Amiodaron	47.981,00	56.207,00	85,36
A01AA03	Olafur	76.882,00	90.607,00	84,85
H03CA01	Iodide	59.310,00	70.047,00	84,67
C03AA03	Hydrochlorothiazid	433.329,00	512.020,00	84,63
R03DA04	Theophyllin	154.102,00	182.789,00	84,31
C03CA04	Torasemid	699.310,00	832.675,00	83,98
C03BA10	Xipamid	89.854,00	112.207,00	80,08

Tab. 5 Verordnete Tagesdosen (DDD) pro BARMER GEK-Versicherten im Jahr 2009 nach Alter und Geschlecht (Stand 1.7.2009 KM 6-Statistik)

Alter in Jahren	DDD pro männlichen BARMER GEK-Versicherten	DDD pro weiblichen BARMER GEK-Versicherten
0 bis unter 15	238,27	217,73
15 bis unter 20	128,07	306,02
20 bis unter 25	51,10	94,02
25 bis unter 30	70,77	91,14
30 bis unter 35	101,30	120,14
35 bis unter 40	143,83	154,04
40 bis unter 45	200,14	202,88
45 bis unter 50	286,11	285,68
50 bis unter 55	431,66	419,39
55 bis unter 60	630,09	575,97
60 bis unter 65	849,48	729,32
65 bis unter 70	1.037,08	881,95
70 bis unter 75	1.246,06	1.077,85
75 bis unter 80	1.432,46	1.289,34
80 bis unter 85	1.510,59	1.401,64
85 bis unter 90	1.509,55	1.453,86
90 und älter	1.391,40	1.367,00

Tab. 6 Anzahl Versicherte und Anzahl Versicherte mit Arzneiverordnungen für 2010 nach Alter und Geschlecht

Alter in Jahren	Anzahl Versicherte	Versicherte mit Arzneimitteln	
Gesamt			
0 bis unter 10	701.675	605.560	86,30%
10 bis unter 20	871.649	604.894	69,40%
20 bis unter 30	1.123.808	673.148	59,90%
30 bis unter 40	981.552	628.987	64,08%
40 bis unter 50	1.396.065	965.776	69,18%
50 bis unter 60	1.336.244	1.053.543	78,84%
60 bis unter 70	1.145.927	1.000.066	87,27%
70 bis unter 80	983.685	914.864	93,00%
80 bis unter 90	452.911	431.798	95,34%
90 bis unter 100	78.314	74.609	95,27%
100 und älter	2.298	2.113	91,95%
0 bis über 100	9.074.128	6.955.358	76,65%
Männer			
0 bis unter 10	362.458	313.855	86,59%
10 bis unter 20	456.193	288.709	63,29%
20 bis unter 30	531.416	265.181	49,90%
30 bis unter 40	419.501	232.022	55,31%
40 bis unter 50	547.296	339.901	62,11%
50 bis unter 60	516.974	379.537	73,42%
60 bis unter 70	436.665	370.996	84,96%
70 bis unter 80	370.828	342.483	92,36%
80 bis unter 90	141.548	134.518	95,03%
90 bis unter 100	15.945	15.071	94,52%
100 und älter	306	274	89,54%
0 bis über 100	3.799.130	2.682.547	70,61%
Frauen			
0 bis unter 10	339.217	292.376	86,19%
10 bis unter 20	415.456	316.376	76,15%
20 bis unter 30	592.392	407.969	68,87%
30 bis unter 40	562.051	396.970	70,63%
40 bis unter 50	848.769	625.880	73,74%
50 bis unter 60	819.270	674.006	82,27%
60 bis unter 70	709.262	629.071	88,69%
70 bis unter 80	612.857	572.381	93,40%
80 bis unter 90	311.363	297.280	95,48%
90 bis unter 100	62.369	59.538	95,46%
100 und älter	1.992	1.839	92,32%
0 bis über 100	5.274.998	4.273.686	81,02%

Tab. 7 Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensteigerungen in 2010 im Vergleich zu 2009 mit DDD der BARMER GEK

ATC-Code	Ausgaben 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	
C09	Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	285.165.969,34	16.913.273,72	+6,30	886.160.847,32	69.889.283,94	+8,56
C09CA03	Valsartan	16.781.656,41	3.976.848,90	+31,06	32.315.297,00	8.774.269,00	+37,27
C09DX01	Valsartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid	3.572.259,61	3.448.577,59	+2.788,26	2.659.818,00	2.568.594,00	+2.815,70
C09DB02	Olmesartan medoxomil und Amlodipin	4.836.472,79	2.621.408,60	+118,34	4.022.676,00	2.197.440,00	+120,39
C09CA06	Candesartan	31.070.895,29	2.454.884,72	+8,58	65.280.499,00	5.369.669,00	+8,96
C09DA06	Candesartan und Diuretika	24.037.545,85	2.215.303,07	+10,15	21.744.408,00	1.524.600,00	+7,54
C09AA05	Ramipril	22.648.504,86	1.923.327,37	+9,28	361.614.288,91	44.501.605,93	+14,03
C09XA02	Aliskiren	6.569.280,76	1.686.970,21	+34,55	7.738.276,00	2.067.268,00	+36,45
C09XA52	Aliskiren und Hydrochlorothiazid	1.577.396,45	902.911,03	+133,87	1.207.990,00	694.876,00	+135,42
C09BB02	Enalapril und Lercanidipin	4.093.293,05	868.220,63	+26,92	6.498.880,00	1.400.834,00	+27,48
C09DA07	Telmisartan und Diuretika	11.031.499,86	862.983,72	+8,49	10.218.544,00	789.180,00	+8,37
C09DB01	Valsartan und Amlodipin	7.931.983,92	833.107,55	+11,74	6.231.078,00	682.906,00	+12,31
C09CA07	Telmisartan	9.087.429,18	774.216,70	+9,31	14.436.436,00	1.128.092,00	+8,48
C09CA08	Olmesartan medoxomil	16.980.642,04	753.188,90	+4,64	18.848.522,00	625.324,00	+3,43
C09DA08	Olmesartan medoxomil und Diuretika	11.182.089,37	625.271,97	+5,92	10.437.462,00	494.270,00	+4,97
C09CA02	Eprosartan	2.218.122,32	192.460,03	+9,50	2.527.560,00	56.574,00	+2,29
L04	Immunsuppressiva	276.936.435,91	39.259.710,45	+16,52	16.114.463,28	1.769.649,84	+12,34
L04AB04	Adalimumab	70.757.193,87	9.013.898,72	+14,60	1.104.913,52	142.557,19	+14,81
L04AB01	Etanercept	59.405.837,59	5.845.400,76	+10,91	970.641,12	97.113,98	+11,12
L04AB06	Golimumab	5.774.953,40	5.375.969,82	+1.347,42	98.433,93	91.867,72	+1.399,10
L04AX04	Lenalidomid	14.053.728,51	2.992.409,93	+27,05	35.929,60	6.272,00	+21,15
L04AB05	Certolizumab pegol	2.826.450,50	2.677.094,88	+1.792,43	51.742,59	49.028,32	+1.806,32

Tab. 7 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
L04AC07	4.784.775,33	2.538.794,72	+113,04	115.657,28	75.959,28	+191,34
L04AB02	24.419.898,63	2.164.410,03	+9,73	936.123,40	261.225,19	+38,71
L04AD02	19.659.137,52	1.732.027,95	+9,66	783.354,00	68.113,00	+9,52
L04AA13	9.427.065,02	1.666.699,67	+21,48	1.835.155,00	127.400,00	+7,46
L04AC05	2.856.162,74	1.557.238,09	+119,89	60.166,57	38.333,32	+175,57
L04AA18	4.612.798,94	1.281.133,10	+38,45	188.718,66	37.666,80	+24,94
L04AA06	14.893.851,61	886.379,09	+6,33	973.540,03	33.706,11	+3,59
L04AA25	2.805.420,30	682.977,37	+32,18	2.386,19	590,69	+32,90
L04AC08	672.771,54	634.825,59	+1.672,97	3.777,81	3.611,14	+2.166,67
L04AX02	738.954,90	352.985,84	+91,45	10.591,00	5.033,00	+90,55
L04AA23	18.222.215,98	342.647,37	+1,92	236.243,62	11.821,18	+5,27
L04AA24	2.432.546,42	295.989,00	+13,85	48.926,99	14.250,59	+41,10
L04AX03	1.748.000,51	177.076,22	+11,27	4.854.059,38	554.316,08	+12,89
A10	210.762.556,99	15.585.327,63	+7,99	220.277.872,98	9.973.650,32	+4,74
A10BD07	10.558.760,34	5.299.840,46	+100,78	5.346.936,00	2.692.508,00	+101,43
A10BX07	5.115.069,64	4.123.634,85	+415,93	1.288.318,09	1.040.244,73	+419,33
A10BH01	9.601.022,10	3.117.098,39	+48,07	4.884.586,00	1.587.838,00	+48,16
A10BD08	3.821.042,37	2.393.519,49	+167,67	1.908.885,00	1.197.090,00	+168,18
A10AB04	19.385.398,87	1.288.322,61	+7,12	11.624.241,36	786.627,99	+7,26
A10AB05	18.262.185,58	1.276.267,08	+7,51	10.882.888,49	770.706,98	+7,62
A10AE05	10.587.493,58	1.083.814,24	+11,40	5.299.191,31	542.901,98	+11,41
A10BH03	1.107.149,42	1.060.495,58	+2.273,12	588.364,00	563.892,00	+2.304,23
A10AE04	19.154.422,04	1.037.699,69	+5,73	9.496.964,55	531.017,28	+5,92
A10AB06	5.350.063,69	960.860,57	+21,89	3.153.851,85	568.076,29	+21,97
A10BH02	721.982,92	551.362,25	+323,15	342.638,00	262.093,00	+325,40
A10AD04	1.813.362,09	238.205,93	+15,12	1.061.165,80	135.416,11	+14,63

Tab. 7 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
A10BD05	2.872.282,33	144.823,00	+5,31	1.374.842,00	19.341,00	+1,43
A10AC01	16.438.066,31	142.941,19	+0,88	13.194.005,34	90.797,89	+0,69
R03	208.710.096,69	17.232.399,09	+9,00	151.388.005,98	6.013.673,34	+4,14
R03BB04	32.941.608,95	3.978.613,14	+13,74	15.879.330,00	1.556.310,00	+10,87
R03AK72	39.471.209,76	3.974.744,99	+11,20	13.895.115,00	701.265,00	+5,32
R03AK71	11.538.910,40	3.135.940,73	+37,32	6.096.750,00	1.683.930,00	+38,16
R03AK61	42.992.818,99	2.599.442,35	+6,44	15.002.700,00	282.840,00	+1,92
R03AC18	2.200.588,37	2.197.661,28	+75,080,07	1.400.010,00	1.398.330,00	+83.233,93
R03DX05	3.391.884,97	729.235,35	+27,39	65.913,80	14.924,58	+29,27
R03BA02	11.127.031,39	431.262,44	+4,03	17.655.949,57	761.954,99	+4,51
R03DC03	9.687.906,56	378.483,61	+4,07	4.442.455,20	201.254,00	+4,75
R03AC02	10.879.317,69	343.176,69	+3,26	20.538.521,25	1.293.098,13	+6,72
R03AK03	8.053.367,07	249.734,29	+3,20	13.141.344,72	-174.783,58	-1,31
R03CC02	851.601,02	158.546,76	+22,88	185.911,55	-132.485,37	-41,61
L03	208.280.572,13	14.568.759,88	+7,52	3.873.757,94	45.271,31	+1,18
L03AX13	45.977.694,27	8.259.892,02	+21,90	813.400,00	100.128,00	+14,04
L03AB07	86.137.887,92	6.400.575,31	+8,03	1.262.639,21	72.041,94	+6,05
L03AA13	17.194.922,11	904.238,75	+5,55	202.920,00	890,00	+0,44
L03AX03	1.059.335,91	128.417,25	+13,79	210.696,76	15.909,08	+8,17
L03AA02	6.291.731,47	127.377,52	+2,07	36.784,57	572,97	+1,58
N06	167.723.565,95	10.518.425,15	+6,69	181.114.349,66	17.886.485,50	+10,96
N06AB10	11.604.599,20	3.296.379,00	+39,68	8.195.286,00	1.612.270,00	+24,49
N06AX21	18.623.776,63	2.646.965,98	+16,57	5.407.948,07	536.725,70	+11,02
N06AX22	3.928.551,08	2.574.146,93	+190,06	1.859.158,00	1.224.020,00	+192,72

Tab. 7 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
N06DA03	7.443.601,27	1.054.922,18	+16,51	1.401.833,69	197.250,98	+16,38
N06DA02	13.217.873,18	767.728,31	+6,17	3.299.783,42	230.552,48	+7,51
N06AB04	14.338.913,09	623.890,64	+4,55	38.328.178,27	5.788.814,28	+17,79
N06AX12	1.680.513,91	544.760,34	+48,82	1.387.710,00	415.830,00	+42,79
N06AX16	15.795.247,87	437.902,43	+2,85	16.128.353,27	3.509.647,00	+27,81
N06AP01	2.334.280,96	318.872,52	+15,82	5.181.647,52	527.527,48	+11,33
N06AX11	11.498.626,17	295.803,67	+2,64	18.015.868,61	1.956.168,39	+12,18
N06DA04	8.507.446,25	286.053,27	+3,48	1.903.504,89	103.729,45	+5,76
N06AA05	4.744.036,89	192.392,05	+4,23	10.786.566,82	699.910,67	+6,94
N06BA07	1.119.789,91	141.450,62	+14,46	131.166,01	16.706,45	+14,60
N06AA09	5.057.899,47	140.657,96	+2,86	11.727.161,70	228.045,11	+1,98
N05	161.307.484,09	9.706.653,52	+6,40	71.433.570,82	99.610,57	+0,14
N05AH04	40.732.265,43	8.117.042,09	+24,89	4.962.985,63	763.443,75	+18,18
N05AX12	14.642.166,54	2.903.910,26	+24,74	1.332.741,49	253.545,08	+23,49
N05AH03	33.764.670,06	2.771.737,45	+8,94	4.096.133,49	211.546,77	+5,45
N05AE04	5.726.037,19	477.370,49	+9,10	762.498,00	28.093,50	+3,83
N05AD05	2.402.786,89	201.450,53	+9,15	1.043.180,00	55.306,00	+5,60
N05CF01	5.198.661,20	158.989,85	+3,15	6.476.520,00	76.810,00	+1,20
L01	131.742.199,46	10.091.205,34	+8,30	11.503.744,49	9.200.931,44	+399,55
L01XE10	3.431.154,41	2.846.595,48	+486,96	20.745,00	17.220,00	+488,51
L01XE01	36.611.692,39	2.839.840,99	+8,41	258.024,00	15.360,00	+6,33
L01XE02	2.084.359,10	1.898.900,97	+1.023,90	18.000,00	16.410,00	+1.032,08
L01XE04	13.990.381,89	1.670.155,36	+13,56	81.731,49	7.581,42	+10,22
L01XE08	4.048.833,02	1.518.734,46	+60,03	21.028,00	7.700,00	+57,77
L01AX03	12.970.712,48	965.209,39	+8,04	125.628,16	5.401,41	+4,49
L01XE03	9.644.706,58	841.059,50	+9,55	108.807,60	4.683,60	+4,50

Tab. 7 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
L01DC03	2.317.961,65	503.425,14	+27,74	112.951,72	45.026,23	+66,29
L01XC02	5.463.175,75	306.846,57	+5,95	838.595,84	797.895,84	+1.960,43
L01XE06	2.946.264,79	253.536,72	+9,42	11.696,73	1.058,10	+9,95
L01XX35	2.818.337,99	167.268,91	+6,31	124.100,00	7.400,00	+6,34
L01XX05	2.886.028,15	153.363,84	+5,61	428.376,69	22.826,84	+5,63
L01CX01	144.450,23	121.911,80	+540,91	7.757,38	7.688,15	+11.105,56
L01XC09	120.796,03	105.510,43	+690,26	386,66	375,23	+3.283,41
J05	112.838.101,79	11.124.971,81	+10,94	4.769.359,50	138.656,78	+2,99
Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung						
J05AR03	21.757.620,78	4.381.192,99	+25,21	784.050,00	142.140,00	+22,14
J05AE10	5.880.224,11	2.686.901,63	+84,14	164.040,00	65.740,00	+66,88
J05AR06	10.932.875,09	2.573.597,09	+30,79	259.740,00	57.570,00	+28,48
J05AX08	5.592.822,46	2.006.347,15	+55,94	179.010,00	77.670,00	+76,64
J05AX09	1.619.602,57	615.695,53	+61,33	32.880,00	13.170,00	+66,82
J05AB14	3.553.728,53	599.696,66	+20,30	47.070,00	6.605,40	+16,32
J05AF07	4.440.770,16	478.131,69	+12,07	249.780,00	22.020,00	+9,67
J05AR02	5.754.325,16	454.830,03	+8,58	233.460,00	18.840,00	+8,78
J05AE08	6.747.110,61	439.962,74	+6,98	247.600,00	15.090,00	+6,49
J05AF10	2.150.180,27	367.376,97	+20,61	128.718,00	19.320,00	+17,66
J05AG01	4.653.640,54	335.984,65	+7,78	316.644,00	22.710,00	+7,73
J05AG04	794.647,67	218.053,47	+37,82	36.810,00	9.240,00	+33,51
J05AE03	1.444.288,41	105.365,10	+7,87	60.399,00	667,00	+1,12

Tab. 7 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
B01	113.874.504,47	9.377.456,30	+8,97	149.721.514,70	12.071.644,50	+8,77
B01AB05	29.006.411,70	4.262.575,04	+17,23	10.286.752,29	1.143.334,98	+12,50
B01AB13	9.196.079,73	5.818.608,61	+172,28	2.191.083,69	1.333.090,22	+155,37
B01AC30	7.601.675,42	1.175.429,23	+18,29	4.134.075,00	378.250,00	+10,07
B01AC22	1.238.842,58	1.025.414,55	+480,45	403.662,00	335.216,00	+489,75
B01AX05	3.332.073,84	576.283,54	+20,91	517.613,84	90.031,17	+21,06
B01AA04	8.776.468,13	435.924,60	+5,23	43.187.183,00	2.372.573,00	+5,81
B01AB10	2.744.956,58	397.201,63	+16,92	746.248,19	109.697,71	+17,23
B01AC23	1.433.317,37	283.493,90	+24,66	613.056,50	129.752,00	+26,85
B01AX06	385.050,45	231.984,85	+151,56	52.894,90	32.059,90	+153,88
B01AE07	172.319,73	108.843,16	+171,47	21.661,68	13.753,32	+173,91
Gesamt (dargestellte Gruppen- Top 10)	1.877.341.486,82	154.378.182,89	+8,96	1.696.357.486,68	127.088.857,53	+8,10

Tab. 8 Arzneimittelgruppen mit den höchsten Ausgabensenkungen in 2010 im Vergleich zu 2009 mit DDD der BARMER GEK

ATC-Code	Ausgaben 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
A02	115.066.076,38	-4.349.757,16	-3,64	291.956.307,47	53.702.952,49	+22,54
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen						
A02BC01	58.766.338,93	-17.445.806,16	-22,89	127.797.662,00	-12.996.231,98	-9,23
A02BC03	2.185.215,35	-855.737,28	-28,14	6.010.809,00	-740.719,00	-10,97
A02BC05	2.328.908,75	-591.412,64	-20,25	4.847.557,05	-66.870,55	-1,36
A02BC04	1.296.239,32	-441.212,27	-25,39	2.485.882,00	-620.284,00	-19,97
A02BA02	3.452.780,21	-183.173,01	-5,04	9.865.082,38	-425.529,46	-4,14
A02BD04	1.522.084,07	-121.111,20	-7,37	96.334,00	-16.058,00	-14,29
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen						
C10	93.461.897,36	-847.898,67	-0,90	206.337.459,56	8.626.417,53	+4,36
C10AA07	467.194,68	-2.045.146,71	-81,40	834.375,00	-1.274.110,00	-60,43
C10AA03	4.636.546,87	-442.081,39	-8,70	12.850.834,20	-12.187,64	-0,09
C10AA04	2.951.419,28	-302.547,17	-9,30	8.199.746,99	-47.100,00	-0,57
C10AB05	1.989.774,88	-189.552,62	-8,70	5.078.425,25	-537.728,75	-9,57
C10AA05	867.703,56	-168.126,28	-16,23	3.364.275,00	-157.835,00	-4,48
C10AA02	666.719,82	-113.656,33	-14,56	1.179.144,52	-80.170,61	-6,37
C10AB02	1.195.490,55	-80.929,62	-6,34	2.639.535,46	-241.321,00	-8,38
C07	83.981.023,84	-2.721.043,50	-3,14	290.809.588,62	7.861.549,42	+2,78
C07AB02	31.845.652,26	-1.417.613,34	-4,26	110.807.565,75	3.433.687,59	+3,20
C07BB07	5.787.529,50	-871.140,69	-13,08	22.455.996,00	462.292,00	+2,10
C07AA07	1.520.931,20	-243.093,59	-13,78	4.972.956,31	-856.902,59	-14,70
C07AB03	2.212.817,12	-120.323,48	-5,16	8.258.503,81	-620.729,62	-6,99
C07AG02	6.107.193,67	-106.480,25	-1,71	13.524.382,21	135.489,72	+1,01
C07FB24	1.428.206,08	-72.879,12	-4,86	1.494.156,00	-153.266,00	-9,30

Tab. 8 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
C07FB23	596.405,92	-55.751,71	-8,55	1.185.564,00	-144.984,00	-10,90
C07CB03	685.769,89	-55.741,74	-7,52	2.119.700,00	-167.120,00	-7,31
C03	43.750.997,35	-387.554,56	-0,88	210.349.555,26	2.020.621,93	+0,97
C03CA04	13.356.899,72	-344.175,93	-2,51	67.704.973,07	5.705.500,59	+9,20
C03EA21	2.658.629,81	-304.446,52	-10,27	15.895.450,00	-1.587.870,00	-9,08
C03CA01	6.471.083,70	-206.384,72	-3,09	50.201.353,01	-1.919.636,74	-3,68
C03CA03	826.744,73	-167.531,06	-16,85	2.555.330,00	-317.330,00	-11,05
C03BA10	1.860.453,26	-97.534,61	-4,98	11.026.145,00	-618.880,00	-5,31
C03ED01	1.168.884,32	-65.093,23	-5,28	3.186.890,00	-168.520,00	-5,02
C03EA41	348.038,44	-61.562,40	-15,03	2.351.070,00	-377.880,00	-13,85
C03BA11	809.443,93	-50.278,44	-5,85	1.900.087,82	-45.030,88	-2,32
B03	41.358.905,29	-1.726.864,67	-4,01	24.701.131,67	-1.364.604,91	-5,24
B03XA01	15.531.087,42	-1.972.483,44	-11,27	1.585.742,31	-2.548.310,64	-61,64
B03XA02	14.583.305,66	-1.376.292,51	-8,62	1.143.786,32	-126.656,39	-9,97
B03AC07	1.582.869,45	-84.013,09	-5,04	143.833,89	-3.148,33	-2,14
R05	18.317.019,04	-2.127.904,73	-10,41	14.314.444,87	-1.978.856,31	-12,15
R05GB01	990.781,07	-583.264,78	-37,06	998.410,00	-564.990,00	-36,14
R05DA04	2.764.427,10	-298.729,48	-9,75	1.037.636,19	-109.007,25	-9,51
R05DA14	1.911.151,80	-260.056,86	-11,98	672.096,26	-79.838,97	-10,62
R05CB01	2.278.361,23	-243.966,28	-9,67	5.095.034,80	-282.327,80	-5,25
R05DA07	2.428.253,32	-185.960,99	-7,11	832.172,48	-69.250,48	-7,68
R05CB06	808.197,82	-178.954,91	-18,13	1.666.094,42	-321.564,38	-16,18
R05CF05	186.051,57	-100.815,64	-35,14	103.573,61	-56.960,44	-35,48
R05GB03	428.609,97	-93.432,39	-17,90	120.450,00	-47.115,00	-28,12

Tab. 8 Fortsetzung

ATC-Code	Ausgaben 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %	Verordnete DDD 2010	Änderung zum Vorjahr	[+/-] in %
R05CP02	1.260.609,09	-70.210,60	-5,28	2.803.036,92	-255.074,67	-8,34
R05DB27	207.614,97	-69.020,61	-24,95	84.087,00	-26.568,00	-24,01
R05CP01	218.430,74	-51.712,71	-19,14	184.870,75	-53.474,83	-22,44
R06	9.110.793,14	-331.278,39	-3,51	12.963.022,44	-242.800,62	-1,84
R06AE09	1.948.059,68	-168.928,80	-7,98	2.381.097,50	-229.360,00	-8,79
R06AX26	1.601.174,49	-108.730,24	-6,36	2.452.416,73	-1.377,82	-0,06
J07	5.729.015,06	-513.382,42	-8,22	81.166,00	8.786,00	+12,14
J07BM01	2.040.178,65	-1.557.082,34	-43,29	12.987,00	-9.707,00	-42,77
J07BC20	297.621,77	-173.400,59	-36,81	4.471,00	-2.469,00	-35,58
J07BC01	438.881,91	-110.036,93	-20,05	7.703,00	-1.117,00	-12,66
J07BC02	94.348,75	-52.611,38	-35,80	1.818,00	-1.027,00	-36,10
C04	4.251.664,66	-1.342.115,09	-23,99	2.361.996,22	-1.248.693,52	-34,58
C04AD03	685.480,14	-597.755,14	-46,58	1.383.153,05	-958.093,59	-40,92
C04AX21	827.057,78	-289.855,32	-25,95	773.153,59	-221.079,82	-22,24
C04AG02	1.742.854,87	-281.494,25	-13,91	15.990,00	-3.670,80	-18,67
C04AG01	896.583,73	-122.141,90	-11,99	20.828,85	308,85	+1,51
C04AX20	99.385,92	-50.969,22	-33,90	167.870,73	-66.491,50	-28,37
S03	1.043.594,15	-345.397,50	-24,87	1.059.516,53	-489.457,35	-31,60
S03AA30	560.451,64	107.994,84	23,87	443.399,38	75.556,00	+20,54
S03CA01	315.710,52	-385.950,97	-55,01	396.531,74	-492.295,56	-55,39
S03CA04	167.431,99	-67.441,37	-28,71	219.585,40	-7.717,78	-24,88
Gesamt (dargestellte Gruppen-Top 10)	416.070.986,27	-14.693.196,69	-3,41	1.054.934.188,63	66.895.914,65	+6,77

Tab. 9 Anteil verschiedener Verhütungsmittel am Gesamtanteil der Verhütungspräparate nach Altersgruppen in Prozent

Altersgruppen	Depotspritzen	Einphasenpräparate	IUP mit Hormongabe	Minipillen	Notfallkontrazeption	Sequenzialpräparate	Verhütungspflaster	Verhütungsring
unter 14	1,38	92,49	0,00	1,31	1,31	2,48	0,58	0,44
14 bis 15	0,98	92,25	0,02	1,25	2,36	2,15	0,25	0,75
16 bis 17	0,85	92,03	0,02	1,30	1,72	2,50	0,22	1,37
18 bis 19	1,00	89,58	0,03	1,55	1,25	3,14	0,27	3,18
20 bis 29	1,57	86,13	0,05	1,94	1,50	4,17	0,40	4,23
30 bis 39	9,53	64,27	0,99	7,55	2,06	12,63	1,00	1,98
40 bis 49	16,52	52,39	2,31	14,30	0,82	11,39	1,38	0,89
50 bis 59	21,70	42,42	1,97	15,94	0,00	15,45	1,97	0,54

7 Literaturverzeichnis

- AG Medizinrecht (2003). Verordnung oraler Kontrazeptiva bei Minderjährigen: Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht. *Frauenarzt* 44(10): 1109-1115.
- AMB – Arzneimittelbrief (2008). Medikamente für seltene Krankheiten (Orphan drugs). *AMB* 42: 73.
- APA – American Psychiatric Association (2002). American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders: Compendium 2002. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- apotheker adhoc (2008). Biosimilars – wenn Generikahersteller forschen. <http://www.apotheker-adhoc.de/Nachrichten/Markt/4381.html> (letzter Zugriff 26.04.2011).
- apotheker adhoc (2010). Kein Austausch von Biosimilars in Apotheken. <http://www.apotheker-adhoc.de/Nachrichten/Apothekenpraxis/9222.html> (letzter Zugriff 05.04.2011).
- Arzneimittelkursbuch (2010). Arzneimittelkursbuch 2010/2011. Metamizol-Natrium. A.V.I. Arzneimittel-Verlags-GmbH: Berlin: 1830-32.
- a-t – arznei-telegramm (1992). Nachwirkungen. *a-t* 6: 59.
- a-t – arznei-telegramm (2002). Schlaganfall, TIA und Tod unter Risperidon (Risperdal) im Alter a-t 33 (12): 130.
- a-t – arznei-telegramm (2005). Erhöhte Sterblichkeit unter „atypischen“ Neuroleptika bei Demenz. *a-t* 36 (5): 51-52.
- a-t – arznei-telegramm (2008). 1997 und 2007 im Vergleich – Die umsatzstärksten Arzneimittel. *a-t* 39: 65-66.
- a-t – arznei-telegramm (2009). QLAIIRA – Eine Pille ohne Chemie. *a-t* 40: 62-3.
- a-t – arznei-telegramm (2010). Thromboembolien unter Drospirenon-haltigen Pillen (YASMIN u.a.) – Fachinformationen werden geändert. *a-t* 41: 53-4.
- a-t – arznei-telegramm (2011). Surrogatendpunkte zur Nutzenbewertung in der Onkologie. *a-t* 42: 33-35.
- Atzeni F, Doria A, Carrabba M, Turiel M, Sarzi-Puttini P (2007). Potential target of infliximab in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity Reviews* 6(8): 529-36.
- Ballard C, Day S, Sharp S, Wing G, Sorensen S (2008a). Neuropsychiatric symptoms in dementia: Importance and treatment considerations. *Int Rev Psychiatr* 20(4): 396-404.

- Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, Gill R, Juszcak E, Yu LM, Jacoby R. (2009). The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* (8): 151-157.
- Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R, Kossakowski K, Yu LM, Juszcak E (2008b). A Randomised, Blinded, Placebo-Controlled Trial in Dementia Patients Continuing or Stopping Neuroleptics (The DART-AD Trial). *PLoS Med* 5 (4): e76.
- Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Everatt A, Sadler S, Maddison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R (2005). Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 330(7496): 1-5. Online first. <http://www.bmj.com/content/330/7496/874.full.pdf> (letzter Zugriff: 10.05.2011).
- Banna GL, Collovà E, Gebbia V, Lipari H, Giuffrida P, Cavallaro S, Condorelli R, Buscarino C, Tralongo P, Ferrau F (2010). Anticancer oral therapy: emerging related issues. *Cancer Treat Rev* 36(8): 595-605.
- Baumann D (2011). Raus aus der Schmutzedecke. *Frankfurter Rundschau online*. <http://www.fr-online.de/wirtschaft/raus-aus-der-schmutzedecke/-/1472780/8336442/-/index.html> (letzter Zugriff 26.05.2011).
- Bausch J (2007). Teure Tyrosinkinasehemmer mit systemsprengender Wirkung. *AVP* 34(4): 94-96.
- Bayer – Bayer HealthCare (2009). Grünes Licht für Qlaira® zur Behandlung von starken Regelblutungen in Europa. <http://www.presse.bayer.de/baynews/baynews.nsf/id/Gruenes-Licht-fuer-Qlaira-zur-Behandlung-von-starken-Regelblutungen-in-Europa> (letzter Zugriff: 24.05.2011).
- Bayer – Bayer HealthCare (2009). Neuartige Verhütungspille Qlaira® erhält grünes Licht für Markteinführung in Europa: Orales Kontrazeptivum basiert auf naturidentischem Östrogen. http://www.bayerhealthcare.at/scripts/pages/de/qlaira.php/http%3A//bayer.championship-dev.de/index.php%3Fid%3D109%26amp%3Bno_cache%3D1%26amp%3Btx_ttnews%255Btt_news%255D%3D10996 (letzter Zugriff: 24.05.2011).
- Bayer – Bayer HealthCare Pharmaceuticals (2011). Historie. <http://www.bayerpharma.de/de/unternehmen/historie/index.php> (letzter Zugriff: 24.05.2011).
- Benkert O, Hippus H (Hrsg.) (2011). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Bensing C, Kleinfeld A (2009). Rheuma-Versorgung regional unterschiedlich. *Monitor Versorgungsforschung* 2(3): 10-11.

- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2008). Implanon: Artikel 29-Verfahren. http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/gremien/RoutinesitzungPar63AMG/63Sitzung/pkt-3-1-1.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 24.05.2011).
- Bickel H (2008). Das Wichtigste. Die Epidemiologie der Demenz. www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/FactSheet01.pdf (letzter Zugriff: 12.2.2011).
- Böger RH, Schmidt G (2009). Antirheumatika und Antiphlogistika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneierordnungs-Report 2009. Berlin, Heidelberg: Springer: 397-416.
- Brinker A, Bonnel RA, Beitz J (2002). Abuse, Dependence, or Withdrawal Associated With Tramadol. *Am J Psychiatry* 159(5): 881.
- Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, Drake RE (2003). Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Serv* 54(10): 1395-401.
- Burgis E (2002). Intensivkurs: allgemeine und spezielle Pharmakologie. Zum GK2 und GK3. München: Urban, Fischer.
- Ciraulo DA, Sands BF, Shader RI (1988). Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am J Psychiatry* 145(12): 1501-6.
- Clark RE, Xie H, Brunette MF (2004). Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *J Clin Psychiatry* 65(2): 151-5.
- Cumming RG, Le Couteur DG (2003). Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 7(11): 825-837.
- DGGG – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2008). Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Leitlinie Empfängnisverhütung. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/015. <http://www.dggg.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/2-gynaekologische-endokrinologie-und-fortpflanzungsmedizin/> (letzter Zugriff 04.08.2010).
- DGN - Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008). Insomnie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/045, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-045_S1_Insomnie_10-2008_10-2013.pdf (letzter Zugriff: 09.05.2011).
- DGPPN, DGN – Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.) (2009). S3-Leitlinie "Demenzen". www.dgppn.de/documents/s3-leitlinie-demenz-kf.pdf (letzter Zugriff: 24.02.2011).

- DG-Sucht, DGPPN – Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (2006). Medikamentenabhängigkeit (Sedativa-Hypnotika, Analgetika, Psychostimulantien). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 076/009. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/dgsucht/medikamentenabhaengigkeit-lang.pdf> (letzter Zugriff: 09.05.2011).
- DHS – Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (2011). Daten/Fakten Alkohol. www.dhs.de/datenfakten/alkohol.html (letzter Zugriff: 09.05.2011).
- Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D (2007). The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142, 475 women-years of observation. *Contraception* 75(5): 344-54.
- Dingermann T, Zündorf I (2007). Biosimilars – ähnlich, aber nicht gleich. *DAZ* 147: 4186-4192.
- Drug Safety Update (2010). Implanon contraceptive implant: changing to Nexplanon. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON096814> (letzter Zugriff: 24.05.2011).
- Dündar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, Bogg J, Dickson R, Walley T (2004). Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 8(24): 1-125.
- Dunn N (2011). The risk of deep venous thrombosis with oral contraceptives containing drospirenone. *BMJ* 342: d2519.
- Eisele M, van den Bussche H, Koller D, Wiese B, Kaduszkiewicz H, Maier W, Glaeske G, Steinmann S, Wegscheider K, Schön G (2010). Utilization patterns of ambulatory medical care before and after the diagnosis of dementia in Germany – results of a case-control study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 29(6): 475-483.
- EMA – European Medicines Agency (2008). Opinion of the Committee for medicinal products for human use pursuant to article 5(3) of regulation (EC) No 726/2004, on conventional antipsychotics www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500054056.pdf (letzter Zugriff 12.02.2011).
- EMA-European Medicines Agency (2009). CPMP Public Assessment Report: Combined oral contraceptives and venous thromboembolism. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/12/WC500017870.pdf (letzter Zugriff: 24.05.2011).
- Färber D, Tölle R (1996). Warnende Hinweise zur Verschreibung von Clomethiazol (Distra neurin). *Dtsch. Ärztebl.* 93: A – 2098.

- FDA – U.S. Food and Drug Administration (2008). Ortho Evra: Questions and Answers. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm110403.htm> (letzter Zugriff: 24.05.2011).
- FDA – U.S. Food and Drug Administration (2003). Important Drug Information. WARNINGS. Cerebrovascular Adverse Events, Including Stroke, in Elderly Patients with Dementia. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm168933.htm (letzter Zugriff 28.01.2011).
- FDA – U.S. Food and Drug Administration (2005). Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/UCM053171 (letzter Zugriff 02.02.2011).
- FDA – U.S. Food and Drug Administration (2008). FDA ALERT. Information for Healthcare Professionals: Conventional Antipsychotics. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124830.htm (letzter Zugriff 27.01.2011).
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczufca M (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 366(9503): 2112-2117.
- Fossey J, Ballard C, Juszczak E, James I, Alder N, Jacoby R, Howard R (2006). Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ* 332(7544): 756-761.
- Franceschi S, Beral V (2003). Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 361(9364): 1159-67.
- Frey O, Kamradt T (2011). „Magic bullets – magic effects – magic costs“? Neue Therapien und ihre (Aus-) Wirkungen. *Der Ophthalmologe* 108(1): 7-12.
- Fricke U, Schwabe U (2010). Neue Arzneimittel 2009. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2010*. Berlin, Heidelberg: Springer: 47-126.
- G-BA (2009). Grundsatzentscheidung des G-BA: Festbetragsgruppe auch für biotechnologische Arzneimittel (Pressemitteilung Nr. 10/2009). <http://www.g-ba.de/downloads/34-215-283/2009-03-24-AMR-FBG-Biosimilar.pdf> (letzter Zugriff 05.04.2011).
- Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SMJM, Schellekens H, Leufkens HGM, Egberts ACG (2008). Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA* 300(16): 1887-96.

- Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, Bell CM, Lee PE, Fischer HD, Herrmann N, Gurwitz JH, Rochon PA (2007). Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 146(11): 775-785.
- Glaeske G (2000). Präventive Sucht- und Drogenpolitik bei spezifischen Substanzen. In: Schmidt B, Hurrelmann K (Hrsg.). *Präventive Sucht- und Drogenpolitik*. Opladen. S. 111-128.
- Glaeske G (2002). Psychotrope und andere Arzneimittel mit Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential. In: DHS – Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (Hrsg.). *Jahrbuch Sucht 2002*. Geesthacht: Neuland, S. 63-76.
- Glaeske G (2011). Hirndoping und seine Substanzen. In: DHS (Hrsg.) *Jahrbuch Sucht*. Neuland-Verlag, Geesthacht. S. 252-258.
- Glaeske G, Janhsen K (Hrsg.) (2005). *GEK-Arzneimittel-Report 2005*. St Augustin: Asgard.
- Glaeske G, Rehrmann M (2010). Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie. Bremen: BMG. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_allgemein/Gutachten_Sicherstellung_einer_effizienten_Arzneimittelversorgung_in_der_Onkologie.pdf (letzter Zugriff 12.05.2011).
- Glaeske G, Schickanz C (Hrsg.) (2010). *BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010*. St. Augustin: Asgard.
- Glaeske G, Schickanz C, Janhsen K (2008). *GEK-Arzneimittelreport 2008*. St. Augustin: Asgard.
- Glaeske G, Windt R, Hoffmann F (2010). Konsum psychoaktiver Medikamente im Alter. *VPP* 3: 649-660.
- Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE (2005). Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 331 (7526): 1169.
- Graham AV, Parran TV Jr, Jaén CR (1992). Physician failure to record alcohol use history when prescribing benzodiazepines. *J Subst Abuse* 4(2): 179-85.
- Grill M (2011). Studien als Köder. *Der Spiegel* 4: 70-71.
- Gründer G, Aldenhoff J, Bergmann F, Eckermann G, Maier W, Möller H-J, Fritze J (2008). Stellungnahme der DGPPN zu den „Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Verordnung von benzodiazepinhaltigen Hypnotika“ vom 11. September 2008. www.dgppn.de/file_admin/user_upload/_medien/download/pdf/stellungnahmen/2009/stn-2009-01-28-bzd-hypnotika-akdae.pdf (letzter Zugriff: 09.05.2011).

- Guthrie B; Clark SA, McCowan C (2010). The burden of psychotropic drug prescribing in people with dementia: a population database study. *Age Ageing* 39(5): 637-642.
- Häussler B (2010). Cost Savings Potential of Biosimilars in the German Health Care System. In: *Life Science in the Capital Market – Biosimilars*. http://www.dvfa.de/files/die_dvfa/publikationen/fachbuecher/application/pdf/dvfa_biosimilars_2010.pdf (letzter Zugriff 16.05.2011) S. 29-33.
- Häussler B, Höer A (2009). *Arzneimittel-Atlas 2009*. München: Urban, Vogel.
- Herings RM, Stricker BH, de Boer A, Bakker A, Sturmans F (1995). Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med* 155(16): 1801-1807.
- Hersch EC, Falzgraf S (2007). Management of the behavioral and psychological symptoms of dementia. *Clin Interv Aging* 2(4): 611-621.
- Hoffmann F, Glaeske G (2006). Neugebrauch von Benzodiazepinen und das Risiko einer proximaler Femurfrakturen. Eine Case-crossover Studie. *Z Gerontol Geriat* 39(2): 143-148.
- Hoffmann F, Glaeske G (2010). Versorgungsforschung mit Routinedaten in der Onkologie. *Med Klin (Munich)* 105(6): 409-15.
- Hoffmann F, Glaeske G, Pfannkuche MS (2008a). Korrekte Erfassung von Arzneimittelroutinedaten bei Betäubungsmittelrezepten und Muster 16 im Jahr 2006. *GMS Med Inform Biom Epidemiol* 4(2): Doc07.
- Hoffmann F, Glaeske G, Scharffetter W (2006). Zunehmender Hypnotikaverbrauch auf Privatrezepten in Deutschland. *Sucht* (52)6: 360–366.
- Hoffmann F, Glaeske G, Windt R (2011). Zytostatikarezepturen in der ambulant-ärztlichen Versorgung. *Onkologie* 17(1): 55-60.
- Hoffmann F, Hies M, Glaeske G (2010). Regional variations of private prescriptions for non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone in Germany. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 19(10): 1071-1077.
- Hoffmann F, Pfannkuche M, Glaeske G (2008b). Hochverbrauch von Zolpidem und Zopiclon. *Nervenarzt* 79: 67-72.
- Hoffmann F, Scharffetter W, Glaeske G (2009). Verbrauch von Zolpidem und Zopiclon auf Privatrezepten zwischen 1993 und 2007. *Nervenarzt* 80: 578-83.
- Hoffmann F, Windt R (2010). Versorgung mit Zytostatika. In: Glaeske G, Schickanz C (Hrsg.). *BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010*. St. Augustin: Asgard, 84-98.

- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D (2000). Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 162(2): 225-233.
- Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA (2010). Potentiell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die Priscus-Liste. *Dtsch Arztebl Int* 107(31-32): 543-551.
- Howard R, Ballard C, O'Brien J, Burns A (2001). Guidelines for the management of agitation in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 16: 714-717.
- <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SelectionsFromFDLIUpdateSeriesonFDAHistory/ucm092009.htm> (letzter Zugriff: 24.05.2011).
- IARC – International Agency for Research on Cancer (2011). Agents Classified by the IARC Monographs 1–101. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> (letzter Zugriff: 24.05.2011).
- IMS Health – Institut für medizinische Statistik (2011). Der pharmazeutische Markt 2010. Frankfurt a.M: Eigenverlag.
- IQWiG (2008). Pressemitteilungen 2008. 04.11.2008. Asthma-Therapie: Keine Belege für Zusatznutzen der Fixkombinationen. <https://www.iqwig.de/sidd6810027ba2d46e28f75c1cd493d9ffb/asthma-therapie-keine-belege-fuer-zusatznutzen.812.de.html> (letzter Zugriff 23.05.2011).
- Janhsen K, Glaeske G (2002). Benzodiazepine – noch immer zu hoch und zu lange dosiert. *Sucht* 9 (2): 5-10.
- Janssen-Cilag GmbH (2004). Risperdal – Änderung der Produktinformation. Rote-Hand-Brief vom März 2004. www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2004/84_20040308.pdf (letzter Zugriff 14.05.2011).
- Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS (2000). Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 321(7270): 1190-5.
- Jick SS, Hernandez RK (2011). Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 342: d2151.
- Kamble P, Chen H, Sherer JT, Aparasu RR (2009). Use of Antipsychotics among Elderly Nursing Home Residents with Dementia in the US. An Analysis of National Survey Data. *Drugs Aging* 26(6): 483-492.

- Karow T, Lang-Roth R (2008). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. 16. Auflage. Im Eigenverlag.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2006). Wirkstoff aktuell. Quetiapin (Seroquel). Ausgabe 05. [http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/8cecf6d4f2593b28c12571e700442bf3/65babecb2cbecc6bc1257248004ed338/\\$FILE/KBV_Quetiapin_Seroquel_061115.pdf](http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/8cecf6d4f2593b28c12571e700442bf3/65babecb2cbecc6bc1257248004ed338/$FILE/KBV_Quetiapin_Seroquel_061115.pdf) (letzter Zugriff: 17.05.2010).
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2007). Wirkstoff aktuell. Pregabalin (Lyrica). Ausgabe 02. <http://daris.kbv.de/daris/doccontent.dll?LibraryName=EXTDARIS^DMSSLAV E&SystemType=2&LogonId=5af94e9fae5a98c1703e62b5780cb16e&DocId=003753899&Page=1>(letzter Zugriff: 17.05.2010).
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwiderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FLJ, Sijbrands EJJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E (2008). Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 358 (14): 1431-1443.
- Kastner U, Löbach R (2007). Handbuch Demenz. München: Elsevier.
- KBV (2010). Biologische DMARDs. Wirkstoff aktuell 7: 1-9. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv-Fertigarzneimittel/Biologische-DMARDs.pdf> (letzter Zugriff 16.05.2011).
- Keystone EC (2004). The utility of tumor necrosis factor blockade in orphan diseases. *Annals of the rheumatic diseases* 63 (Suppl 2): ii79-ii83.
- Kiefer F, Mann K (2007). Diagnostik und Therapie der Alkoholabhängigkeit. *Fortschr Neurol Psychiat* 75: 33-46.
- Kolanowski A, Fick D, Waller JL, Ahern F (2006). Outcomes of antipsychotic drug use in community-dwelling elders with dementia. *Arch Psychiatr Nurs* 20 (5): 217-225.
- Koski A, Ojanperä I, Vuori E (2002). Alcohol and benzodiazepines in fatal poisonings. *Alcohol Clin Exp Res* 26(7): 956-9.
- Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME (1999). Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 47(1): 30-39.
- Lejoyeux M, Solomon J, Adès J (1998). Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcoholism* 33(6): 563-75.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C (2009). Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 339: b2890.

- Lilly – Lilly Deutschland GmbH (2004). Zyprexa, Zyprexa Velotab Schmelztablette und Zyprexa Pulver zur Injektion. Rote-Hand-Brief vom März 2004. www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2004/85_20040308.pdf (letzter Zugriff 12.02.2011).
- Livingston G, Walker AE, Katona CL, Cooper C (2007). Antipsychotics and cognitive decline in Alzheimer's disease: the LASER-Alzheimer's disease longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 25-29.
- Lohse MJ, Lorenzen A, Müller-Oerlinghausen B (2007). Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2006*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 819-868.
- Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B (2009). Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2009*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 767-810.
- Ludwig WD (2008). Kostenzuwächse bei neuen Wirkstoffen am Beispiel der Onkologie: Welche Ergebnisse benötigen wir zu patientenrelevanten Endpunkten aus klinischen Studien? *gpk* 49(Sonderausgabe 3): 36-41.
- Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S (2002). Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment. Results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 25(12): 1475-1482.
- Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC (2000). Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 157(5): 708-714.
- Madhusoodanan S, Bogunovic OJ (2004). Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf* 3(5): 485-93.
- Majic T, Pluta JP, Mell T, Aichberger MC, Treusch Y, Gutzmann H, Heinz A, Rapp MA (2010). Pharmakotherapie von neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenz: Querschnitterhebung in 18 Berliner Seniorenwohnheimen. *Dtsch Arztebl* 107(18): 320-327.
- Manger B, Michels H, Nüsslein HG, Schneider M, Sieper J (2007). Neufassung der Empfehlungen der Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 66(1): 72-75.
- Margallo-Lana M, Swann A, O'Brien J, Fairbairn A, Reichelt K, Potkins D, Mynt P, Ballard C (2001). Prevalence and pharmacological management of behavioural and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments. *Int J Geriatr Psychiatry* 16 (1): 39-44.

- Maxwell HG, Dubois S, Weaver B, Bédard M (2010). The additive effects of alcohol and benzodiazepines on driving. *Can J Public Health* 101(5): 353-7.
- MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2010). Implanon contraceptive implant: Information for women and Healthcare professionals. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON105661> (letzter Zugriff 24.05.2011).
- Mort JR, Aparasu RR (2002). Prescribing of psychotropics in the elderly: why is it so often inappropriate? *CNS Drugs* 16(2): 99-109.
- Mueck AO, Seeger H, Rabe T (2010). Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 17(4): R263-71.
- Mueller TI, Goldenberg IM, Gordon AL, Keller MB, Warshaw MG (1996). Benzodiazepine use in anxiety disordered patients with and without a history of alcoholism. *J Clin Psychiatry* 57(2): 83-9.
- Mueller TI, Pagano ME, Rodriguez BF, Bruce SE, Stout RL, Keller MB (2005). Long-term use of benzodiazepines in participants with comorbid anxiety and alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 29(8): 1411-8.
- N.N. (2009). Generika und Biosimilars – Ähnlichkeiten und Unterschiede. *Arzneiverordnung in der Praxis*, 26(1): 2-4.
- NICE – National Institute for Clinical Excellence (2004). Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. Technology Appraisal Guidance 77. NICE, London.
- Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ (1997). Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA* 278(24): 2170-7.
- Pabst A, Piontek D, Kraus L, Müller S (2010). Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen. Ergebnisse des Epidemiologischen Surveys. *Sucht* 56 (5): 327-336.
- Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS (2011). Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 342: d2139.
- Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B, Eckhoff L, Schønnemann K, Sandberg E, Aabo K, Jakobsen A (2006). Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 42(16): 2738-43.

- pro generika (2011). Zahl des Monats. 10 Milliarden. Mit Generika sparen Versicherte ein Prozent des Einkommens. : <http://www.progenerika.de/downloads/9202/ProGen-News/Zahl0211RZ.pdf> (letzter Zugriff 23.05.2011).
- Raju T N (2000). The Nobel chronicles. 1984: Niels Kai Jerne, (1911-94); César Milstein (b 1926); and Georges Jean Franz Köhler (1946-95). *Lancet* 355(9197): 75.
- RKI – Robert Koch-Institut (2010): Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends (7. Ausgabe). Berlin: RKI.
- Rochon PA, Stukel TA, Bronskill SE, Gomes T, Sykora K, Wodchis WP, Hillmer M, Kopp A, Gurwitz JH, Anderson GM (2007). Variation in nursing home antipsychotic prescribing rates. *Arch Intern Med* 167 (7): 676-683.
- Rote Liste Online (2011). B 10 - Benzodiazepine. Gegenanzeigen. <http://www.rote-liste.de/Online/signaturen/b10/gegen/viewSign> (letzter Zugriff 25.05.2011).
- Rübenach SP (2007). Die Erfassung alkoholbedingter Sterbefälle in der Todesursachenstatistik 1980 bis 2005. In: Statistisches Bundesamt (Hrsg.). *Wirtschaft und Statistik* 3: 278-290.
- Savva GM, Zaccai J, Matthews FE, Davidson JE, McKeith I, Brayne C (2009). Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br J Psychiatry* 194 (3): 212-219.
- Scherer K, Spoerl D, Bircher A J (2010). Unerwünschte Arzneimittelreaktionen auf Biologika. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 8(6): 411-427.
- Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS (2007). Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 176(5): 627-632.
- Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA; CATIE-AD Study-Group (2006). Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 355: 1525-1538.
- Schott-Seidenschwanz I, Wille H, Mühlbauer B (2011). Todesfälle Metamizol? *Bremer Ärztejournal* 64(04): 20.
- Schulz M (2008). Medikamente: Abhängigkeit und Missbrauch. Leitfaden für die apothekerliche Praxis. Folienvortrag zum Symposium des Bundesapothekerkammer: „Medikamente: Abhängigkeit und Missbrauch.“ 18. Juni 2008 in Berlin. http://www.abda.de/fileadmin/assets/Pressetermine/2008/03_Symposium_AM-Missbrauch/Leitfaden_Abhaengigkeit_und_Missbrauch_Druckversion.pdf (letzter Zugriff 24.05.2011).

- Schulze J (2011). Neuroleptika in der Versorgung von Demenzpatienten – Eine Routinedatenauswertung mit Kontrollgruppe. Unveröffentlichte Masterarbeit: Universität Bremen.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (1994): Arzneiverordnungs-Report 1994. Stuttgart, Jena: Fischer.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2007). Arzneiverordnungs-Report 2007. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2008). Arzneiverordnungs-Report 2008. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2009). Arzneiverordnungs-Report 2009. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2010). Arzneiverordnungs-Report 2010. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schwarz S, Frölich L, Deuschle M (2010). Schlafstörungen bei älteren Menschen: Ein unterdiagnostiziertes und überbehandeltes Syndrom. *Der Internist* 51(7): 914-22.
- Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. (2007). Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 110(3): 587-93.
- Seidl U, Lueken U, Völker L, Re S, Becker S, Kruse A, Schröder J (2007). Nicht-kognitive Symptome und psychopharmakologische Behandlung bei demenzkranken Heimbewohnern. *Fortschr Neurol Psychiat* 75: 1-8.
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA et al. (2009). Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* (4), CD007848.
- Sink KM, Holden KF, Yaffe K (2005). Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. A Review of the Evidence *JAMA* 293(5): 596-608.
- Sitruk-Ware R, Nath A (2010). The use of newer progestins for contraception. *Contraception* 82(5): 410-417.
- Sivertsen B, Nordhus IH (2007). Management of insomnia in older adults. *Br J Psychiatry* 190: 285-6.
- Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Bjorvatn B, Havik OE, Kvale G, Nielsen GH, Nordhus IH (2006). Cognitive behavioral therapy vs zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 295(24): 2851-8.

- Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V (2003). Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 361 (9364): 1159-67.
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR (2009). The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 339: b2921.
- Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, Buysse DJ (2002). Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry* 159(1): 5-11.
- Soumerai SB, Simoni-Wastila L, Singer C, Mah C, Gao X, Salzman C, Ross-Degnan D (2003). Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatr Serv* 54(7): 1006-11.
- Soyka M, Queri S, Küfner H, Rösner S (2005). Wo verstecken sich 1,9 Millionen Medikamentenabhängige? *Der Nervenarzt* 76, 2005. 1: 72.77
- Stadler F (2011). Die Zytostatikaherstellung in öffentlichen Apotheken. *DAZ* 151(3): 43-47.
- Stammschulte T (2010). Aktuelle Themen und interessante Fälle aus der Pharmakovigilanz. Therapiesymposium Hamburg am 15.12.2010. <http://www.akdae.de/Kommission/Vortraege/TS/2010/Pharmakovigilanzfaelle.pdf> (letzter Zugriff 11.05.2011).
- Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M (1990). Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 147(8): 1049-1051.
- Steinberg M, Corcoran C, Tschanz JT, Huber C, Welsh-Bohmer K, Norton MC, Zandi P, Breitner JC, Steffens DC, Lyketsos CG (2006). Risk factors for neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 21(9): 824-30.
- Stern Y, Tang MX, Albert MS, Brandt J, Jacobs DM, Bell K, Marder K, Sano M, Devanand D, Albert SM, Bylsma F, Tsai WY (1997). Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. *JAMA* 277(10): 806-812.
- Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. (2009). Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 301(7): 737-44.

- TA 1 (2010): Technische Anlage 1 zur Vereinbarung über die Übermittlung von Daten im Rahmen der Arzneimittelabrechnung gemäß § 300 SGB V. Version 019, Stand der Technischen Anlage: 25.11.2010, http://www.gkv-datenaus-tausch.de/upload/TA1_019_20101125.pdf (letzter Zugriff: 24.04.2011).
- Tanaka E (2002). Toxicological interactions between alcohol and benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40(1): 69-75.
- Umbreit D (2011). Misteln in der Krebstherapie. Hoffnungsträger aus der Antike. *Dtsch Med Wochenschr*, 136(Suppl 1): S13-5.
- vfa (2011). Zugelassene gentechnische Arzneimittel in Deutschland. <http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/amzulassungen-gentec.html> (letzter Zugriff 30.04.2011).
- Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, Walker AM, Gurwitz JH, Glynn RJ, Ross-Degnan D (2004). Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch Intern Med* 164(14): 1567-1572.
- Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J (2001). Hazardous benzodiazepine Regimens in the Elderly: Effects of Half-Life, Dosage, and Duration on Risk of Hip Fracture. *Am J Psychiatry* 158: 892-898.
- Wettstein A (2004). Die Therapie von Verhaltensstörungen bei Demenz. *Schweiz Med Forum* (4): 607-610.
- Weyerer S (2001). Medikamentensucht im Alter. In: Die Grünen im Bayrischen Landtag (Hrsg.) Sucht auf Rezept. Reader zur Anhörung. München, 21-27.
- Weyerer S (2005). Altersdemenz. In: Robert Koch-Institut (Hrsg.). Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 48. Berlin: Eigenverlag.
- WHO (2008). Kapitel V. Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99). Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen (F00-F09). In: ICD-10_GM Version 2009. www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2009/block-f00-f09.htm (letzter Zugriff 02.10.2010).
- WHO (2010). ATC/DDD Index 2011. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (letzter Zugriff: 25.05.2011)
- Windt R (2010). Analyse der medikamentösen Versorgung von Asthma-Patienten im Erwachsenenalter mit Routinedaten. Dissertation. Bremen, Universität Bremen. <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:gbv:46-diss000119849> (letzter Zugriff 17.05.2011).

- Wolter-Henseler DK (1999). Benzodiazepine: Verordnung, Einnahme, Missbrauch und Abhängigkeit im Alter. Zeitschrift für Gerontopsychologie, -psychiatrie 12 (2): 115-28.
- Wooltorton E (2002). Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. CMAJ 167(11): 1269-1270.
- Zündorf I, Dingermann T (2001). Vom Rinder-, Schweine-, Pferde-Insulin zum Humaninsulin: Die biotechnische und gentechnische Insulin-Herstellung. Pharmazie in unserer Zeit 30: 27-32.

Die Projektmitarbeiter

Prof. Dr. Gerd Glaeske

*1945

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

Ab Dezember 1999 Professor für Arzneimittelversorgungsforschung am Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen. Seit 2007 Co-Leiter der Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung am Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen.

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

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

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

Dr. Christel Schicktanz, MPH

*1960

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

Von 11/2002 bis 3/2004 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Bremer Institut für Präven-tionsforschung und Sozialpolitik (BIPS) in der Abteilung für Sozialmedizin und Arznei-mittelepidemiologie. Seit April 2004 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) in der Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Ver-sorgungsforschung mit dem Schwerpunkt Arzneimittelversorgungsforschung.

Stanislava Dicheva, Apothekerin

*1984

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

Angela Fritsch

*1958

Studium der Geographie an der Universität Bonn (Abschluss: Dipl. Geograph.). An-schließend Ausbildung zur Organisationsprogrammiererin am Control Data Institut in Dortmund (Abschluss: Organisationsprogrammiererin). Danach Anstellung in verschie-denen Softwarehäusern. Seit März 2005 Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsfor-schung der Universität Bremen.

Dipl. Soz. Friederike Höfel

*1964

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

Dr. PH Falk Hoffmann, MPH

*1979

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

Tim Jacobs

*1980

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

Claudia Kretschmer

*1981

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

Jana Schulze

*1984

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

Dr. Marcel Sieberer

*1969

Studium der Humanmedizin von 1991 bis 1997 (Gießen). In 1999 Promotion am Institut für Klinische Pathophysiologie und Experimentelle Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Tätigkeiten als Arzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter u.a. an der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Lübeck und an der Klinik für Psychiatrie des Universitätsklinikums Münster. Facharzt für Neurologie und Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie. Seit 2009 Oberarzt der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Hochschule Hannover, und seit 2010 Vorstandsmitglied des Instituts für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP e.V.).

Daniela Stahn

*1972

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

Melanie Tamminga

*1986

Ausbildung zur medizinischen Fachangestellten von 2002 bis 2005. Seit Oktober 2007 Studium der Gesundheitswissenschaften (Public Health) an der Universität Bremen. Mitarbeit von 2007 bis 2009 in einer gynäkologischen Arztpraxis im Bereich Praxismarketingassistenz und Management im Patientenservice und Kommunikation. Seit September 2009 studentische Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

Dr. PH Roland Windt, Apotheker

*1979

Studium der Pharmazie in Hamburg von 2000 bis 2004, dort auch Approbation zum Apotheker Ende 2005. Absolvierung des Praktischen Jahres von 2004 bis 2005 in einer öffentlichen Apotheke in Hamburg und in der Pharmazeutischen Industrie im Bereich Galenik in Uetersen. Von Januar 2006 bis Februar 2008 Angestellter in einer öffentlichen Apotheke in Bremen. Seit April 2007 wissenschaftlicher Mitarbeiter im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen. 2010 Promotion an der Universität Bremen.

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

- Band 1: Grobe, T.G., Dörning, H., Schwartz, F.W.: BARMER GEK Arztreport. 2010
ISBN 978-3-537-44101-0 Euro 14,90
- Band 2: Glaeske, G., Schick Tanz, C.: BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010.
2010
ISBN 978-3-537-44102-7 Euro 14,90
- Band 3: Bitzer, E.M., Grobe, T.G., Dörning, H., Schwartz, F.W.: BARMER GEK
Report Krankenhaus 2010. 2010
ISBN 978-3-537-44103-4 Euro 14,90
- Band 4: Sauer, K., Kemper, C., Kaboth, K., Glaeske, G.: BARMER GEK Heil- und
Hilfsmittel-Report 2010. 2010
ISBN 978-3-537-44104-1 Euro 14,90
- Band 5: Rothgang, H., Iwansky, S., Müller, R., Sauer, S., Unger, R.: BARMER GEK
Pflegerreport 2010. 2010
ISBN 978-3-537-44105-8 Euro 14,90
- Band 6: Grobe, T.G., Dörning, H., Schwartz, F.W.: BARMER GEK Arztreport 2011.
2011
ISBN 978-3-537-44106-5 Euro 14,90
- Band 7: Schäfer, T., Schneider, A., Mieth, I.: BARMER GEK Zahnreport 2011.
2011
ISBN 978-3-537-44107-2 Euro 14,90